

Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie
der Universität Zürich

(Direktor: Prof.Dr. E. Scharrer)

UNTERSUCHUNGEN ZUM VERZEHRsverHALTEN VON ZWERGZIEGEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

MARKUS SENN

Tierarzt
von Unterkulm AG

genehmigt auf Antrag von
Prof.Dr. E. Scharrer, Referent
Prof.Dr. M. Wanner, Korreferent

Zürich 1987

Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie
der Universität Zürich

(Direktor: Prof. Dr. E. Scharrer)

UNTERSUCHUNGEN ZUM VERZEHRsverHALTEN
VON ZWERGZIEGEN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

MARKUS SENN

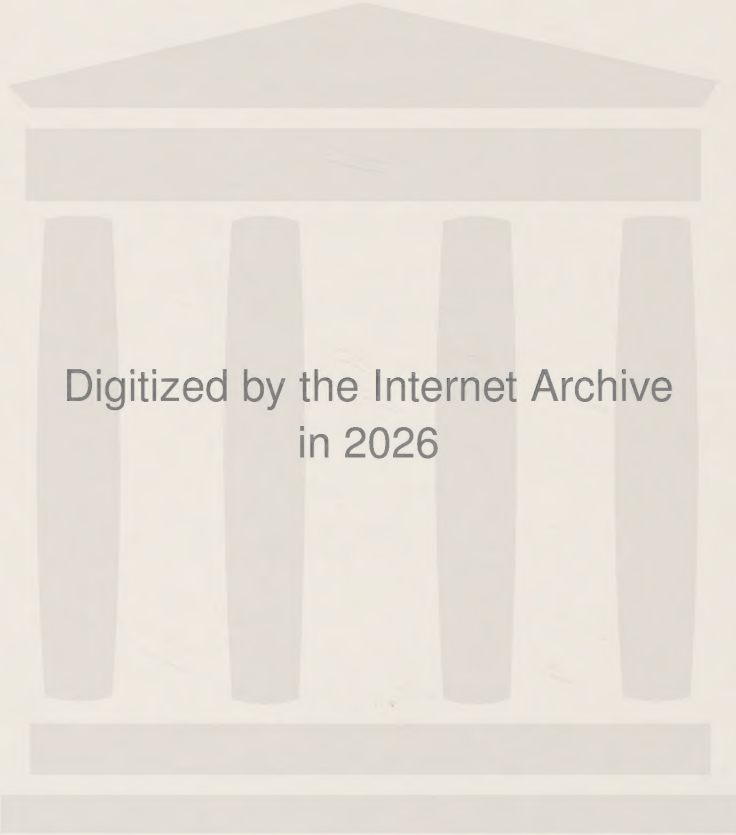
Tierarzt
von Unterkulm AG

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. E. Scharrer, Referent

Prof. Dr. M. Wanner, Korreferent

Zürich 1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507226_0019

Meinen Eltern
und
Regula

INHALTSVERZEICHNIS

Kapitel I: Einleitung	1
Kapitel II: Literatur	3
Verzehrverhalten	3
Postabsorptive Regulation der Nahrungsaufnahme	6
Problemstellung	10
Kapitel III: Material und Methoden	12
Versuchstiere und Haltungsbedingungen	12
Verzehrmustermessung	12
Injektionen	16
Blutentnahme	17
Bestimmung der Plasmakonzentration der freien Fettsäuren	18
Bestimmung der Plasmakonzentration von D-(-)-3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat	18
Statistik	19
Kapitel IV: Versuche und Ergebnisse	20
Messung des Verzehrsmusters	20
Einleitung	20
Versuchsplan	20
Ergebnisse	22
Besprechung der Ergebnisse	31
Versuche mit Na-Pentosanpolysulfat	33
Einleitung	33
Versuchsplan	34
Ergebnisse	34
Besprechung der Ergebnisse	36
Versuche mit 2-Mercaptoacetat	39
Einleitung	40
Versuchsplan	40
Ergebnisse	40
Besprechung der Ergebnisse	43
Versuche mit D-(-)-3-Hydroxybutyrat	44
Einleitung	44
Versuchsplan	45
Ergebnisse	47
Besprechung der Ergebnisse	53
Kapitel V: Diskussion	55
Zusammenfassung	62

Summary	64
Literaturverzeichnis	66
Danksagung	75
Lebenslauf	76

Kapitel I

EINLEITUNG

Zur Aufrechterhaltung der Körperfunktionen ist jedes Lebewesen auf die Zufuhr von Energie angewiesen. Diese Energie wird als Nahrung in Form von Mahlzeiten aufgenommen. Dabei variieren Mahlzeitengrösse und Mahlzeitenfrequenz von Tierart zu Tierart beträchtlich. Bei adulten Individuen ist die Energiebilanz längerfristig erstaunlich ausgeglichen. Das Körpergewicht bleibt dementsprechend relativ konstant. Möglich ist dies zum Teil durch eine Modulation der Thermogenese [46,120], vorwiegend aber durch kompensatorische Veränderungen der Nahrungsaufnahme [8,66]. Dies impliziert die Existenz eines Regelkreises, im Rahmen dessen die Nahrungsaufnahme durch Feedback-Signale, die den Energiestatus des Organismus widerspiegeln, gesteuert wird.

Feedback-Signale können entweder präabsorptiv oder postabsorptiv entstehen und werden vom Gehirn registriert. Aufgenommene Nahrung aktiviert im Gastrointestinal-Trakt präabsorptiv nervale (von gastrointestinalen Chemo- [35,80] und Mechanorezeptoren [85,112] ausgehend) und humorale (Gastrointestinalhormone) Feedback-Signale. Als humorale postabsorptive Feedback-Signale kommen resorbierte Nährstoffe und deren Metabolite sowie Metabolite des Fettstoffwechsels, die im Blut zirkulieren, in Frage. Die betreffenden Substanzen können direkt im Gehirn registriert werden [84] oder durch ihre Oxidation in der Leber ein von hepatischen Chemorezeptoren ausgehendes, nervales postabsorptives Feedback-Signal auslösen [54,57,65,81,102]. Nervale Feedback-Signale gelangen hauptsächlich über afferente Vagusfasern zum Gehirn, insbesondere zum Hypothalamus. Wichtige

Relaisstationen sind dabei in der Medulla oblongata sowie in der Pons lokalisiert [105]. Dem Hypothalamus scheinen vorwiegend integrative Funktionen zuzukommen.

Die Anatomie und Physiologie des Verdauungstraktes beim Wiederkäuer impliziert bezüglich der Regulation der Nahrungsaufnahme besondere Verhältnisse. Im Vormagen werden Kohlenhydrate inklusive Zellulose mikrobiell zu flüchtigen Fettsäuren abgebaut, welche die Hauptenergiequelle für den Wiederkäuer darstellen. Es scheint im Vormagen des Wiederkäuers, ähnlich den gastralen Rezeptoren beim Monogastrier, Chemo- [76] und Mechanorezeptoren [24] zu geben. Von diesen gehen vermutlich ebenfalls über den Vagus [50,76] Feedback-Signale ans Gehirn. Die Natur postabsorptiver Feedback-Signale beim Wiederkäuer ist weitgehend unbekannt.

Kapitel II

LITERATUR

2.1 Verzehrsverhalten

Mensch und Tier nehmen ihre Nahrung in Form von Mahlzeiten auf. Die Grösse, Frequenz und circadiane Verteilung der Mahlzeiten variieren dabei von Spezies zu Spezies stark. So nimmt der Mensch 3 bis 5 Mahlzeiten pro Tag auf [32]. Am ähnlichsten ist ihm darin das erwachsene Schwein mit 3 Mahlzeiten pro Tag [4]. Bei den übrigen Haus- und Labortieren ist die Mahlzeitenfrequenz pro 24 Stunden im allgemeinen höher. Sie beträgt beim Hund etwa 6 [96], bei der Katze [51], dem Pferd [94], den Wiederkäuern [8], dem Rhesusaffen [44] und der Ratte [70,97] etwa 8 bis 10 und beim Kaninchen [104] und Meerschweinchen [47] bis zu 30 Mahlzeiten pro Tag.

Weitaus am besten untersucht ist das Verzehrsmuster der Ratte. Le Magnen und Tallon [70,71] untersuchten als erste die Beziehungen zwischen der Grösse einzelner Mahlzeiten und der Dauer der Intervalle zwischen denselben. Dabei fanden sie eine positive Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des nachfolgenden Mahlzeitenintervalls. Diese Korrelation war in der Dunkelphase grösser als in der Hellphase [67,69,71]. Im Verlaufe der Dunkelphase nahm die Korrelation kontinuierlich ab [68]. Keine Korrelation bestand zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des vorangehenden Intervalls [70,71]. Bei ad libitum gefütterten Ratten scheint also die Grösse einer Mahlzeit die Dauer des nachfolgenden Mahlzeitenintervalls zu beeinflussen. Die Grösse der Mahlzeit wird durch die Dauer des vorangehenden Mahlzeitenintervalls hingegen nicht beeinflusst. Nach Le Magnen beginnen demnach Ratten zu fressen, wenn ihr "Energievorrat", beziehungswei-

se die Intensität der ihn widerspiegelnden postabsorptiven Feedback-Signale, einen bestimmten Schwellenwert unterschreiten. Die Grösse der Mahlzeit soll dabei durch präabsorptive, insbesondere gastrale Feedback-Signale determiniert werden [71]. In der Folge wurde auch bei Schwein [4,5,79], Hund [96], Rhesusaffe [44] und Kaninchen [104] eine positive Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des nachfolgenden Intervalls beschrieben. Es gibt aber auch dem widersprechende Resultate [8,26,47,72,88]. Panksepp führte diese Diskrepanz vor allem auf Unterschiede in der statistischen Auswertung der Daten zurück [86,88]. Sämtliche Unterschiede lassen sich damit aber nicht erklären. Das Auftreten einer positiven Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des nachfolgenden Intervalls muss demnach noch von weiteren Faktoren abhängen. Insbesondere scheint bei Ratten erst ab einer bestimmten Mahlzeitengrösse, wobei der Energiegehalt der Mahlzeit ausschlaggebend ist, eine signifikante positive Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des folgenden Intervalls aufzutreten [73]. Dies könnte einige der unterschiedlichen Befunde bezüglich der Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des folgenden Intervalls bei der Verwendung von festen und flüssigen Versuchsdiäten erklären [52]. Ebenfalls einen Einfluss auf das Verzehrverhalten hat anscheinend der Aufwand, der notwendig ist, um ans Futter zu gelangen. Mit steigendem Aufwand fällt die Mahlzeitenfrequenz, die Mahlzeitengrösse dagegen nimmt zu [52,73]. Entscheidend ist auch, ob tatsächlich die Mahlzeitengrösse oder nur die Mahlzeitendauer gemessen wurde. Wird nämlich anstelle der Mahlzeitengrösse die Mahlzeitendauer zur Berechnung der Korrelation mit der Dauer des folgenden Intervalls herangezogen, fällt die betreffende Korrelation deutlich schwächer aus [30]. Nicht zuletzt beeinflusst offenbar auch die gewählte Mahlzeitendefinition die Stärke der Korrelation [72]. Verlängert man die Dauer des Mindestmahlzeit-

tenintervalls, wird die Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des folgenden Intervalls grösser.

Im Gegensatz zum Verzehrsmuster von Monogastriern wurde das Verzehrsmuster von Wiederkäuern bisher kaum charakterisiert. Beim Schaf fanden Wangsness et al. [116] und Baile [7,8] in einer von zwei Arbeiten, die beide in zwei verschiedenen Büchern beschrieben wurden, bei Fütterung mit einem Alleinfutter keine Korrelationen zwischen der Mahlzeitengrösse und der Dauer des vorangehenden beziehungsweise nachfolgenden Mahlzeitenintervalls. In der anderen dieser zwei in den beiden Büchern erwähnten Arbeiten beschrieb Baile eine positive Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des folgenden Intervalls [7,8]. Bei Heufütterung fand er hohe Korrelationen sowohl zwischen der Dauer des vorangehenden Intervalls und der Mahlzeitengrösse, als auch zwischen der Mahlzeitengrösse und der Dauer des folgenden Intervalls [7,8]. Die betreffenden Berechnungen wurden jedoch mit gruppierten Daten durchgeführt. Dazu fasste Baile die Mahlzeiten nach ihrer Grösse in zehn Gruppen zusammen, z. B. Mahlzeiten von 40-75 g, von 76-100 g, etc. in je einer Gruppe. Ebenso wurden die zugehörigen Mahlzeitenintervalle in Gruppen zusammengefasst. Die Berechnungen erfolgten dann mit den Gruppenmittelwerten. Ein solches Gruppieren der Daten führt aber, wie Panksepp zeigen konnte [86,88], zu höheren Korrelationen. Die von Wangsness et al. [116] und Chase et al. [27] für Schafe beziehungsweise Stiere gefundenen Mahlzeitengrössen betrugen im Mittel 135 g beziehungsweise 415 g bei 8,5 beziehungsweise 10 Mahlzeiten pro Tag. Baile [7,8] gibt die durchschnittliche Mahlzeitengrösse nicht an. Er erwähnt nur die Mahlzeitenfrequenz (6,1 pro Tag). Auch die in den Versuchen angewandte Mahlzeitendefinition wird von Baile nicht erwähnt. Was in allen drei Arbeiten fehlt, sind exakte Angaben zur circadianen Verteilung der Mahlzeiten. In anderen Arbeiten wurden nur vorübergehen-

de Veränderungen von Mahlzeitengrösse und Mahlzeitenfrequenz nach experimentellen Manipulationen, welche die Futteraufnahme beeinflussen, beschrieben [11,33,92].

2.2 Postabsorptive Regulation der Nahrungsaufnahme

Veränderungen in der Menge der pro Tag aufgenommenen Nahrung resultieren letztlich aus Veränderungen in der Grösse und/oder Anzahl von Mahlzeiten. Die eingangs erwähnte Integration der Nahrungsaufnahme in die Regulation des Energiegleichgewichtes des Organismus spricht für die Bedeutung postabsorptiver, metabolischer Faktoren bei der Regulation der Nahrungsaufnahme und damit bei der Regulation von Mahlzeitengrösse und Mahlzeitenfrequenz. Metabolite, die als postabsorptive Feedback-Signale in Frage kommen, müssen folgende Bedingungen erfüllen:

1. Die Nahrungsaufnahme muss deren Konzentration im Plasma ändern.
2. Veränderungen in der Plasmakonzentration dieser Metabolite sollten eine Verzehrsänderung bewirken [34].

Beim Monogastrier wurde in diesem Zusammenhang verschiedenen Metaboliten eine Signalfunktion zugeschrieben. So postulierte Mayer in seiner glukostatischen Theorie der Verzehrsregulation die Existenz von Glukoserezeptoren, welche die Glukoseutilisationsrate registrieren [77,78]. Eine hohe Glukoseutilisationsrate dieser Glukoserezeptoren soll dabei Sättigung, eine niedrige dagegen Hunger bewirken. Nach parenteraler Glukoseapplikation bei Ratten konnte Mayer unter bestimmten Bedingungen eine Verzehrsreduktion feststellen [78]. Verschiedene andere Autoren konnten diese Resultate bestätigen [21,83,103]. Die Injektion von Glukose bewirkte jedoch nicht immer eine Verzehrsreduktion [1,41,108]. Der Glukoseantimetabolit 2-Desoxy-D-Glukose reduziert die Glukoseutilisation durch eine kompetitive Hemmung des Enzyms Phosphohexose-Isomerase [22]. Die

Applikation von 2-Desoxy-D-Glukose führte in vielen Experimenten zu einer Verzehrssteigerung [48,49,89,101,114]. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Glukoseutilisation zumindest beim Monogastrier an der Verzehrsregulation beteiligt ist.

Experimentell induzierte Veränderungen des Körpergewichtes und damit der Grösse der Fettdepots werden im allgemeinen rasch durch Mehr- [18,37,45] oder Minderverzehr [25,28,39,87,106] kompensiert. Diese sogenannte lipostatische Regulation des Verzehrs erfolgt nach Kennedy durch im Blut zirkulierende Metabolite, deren Konzentration zur Grösse der Fettdepots proportional ist [53]. Als Bestandteil der Triglyceride, der Hauptkomponente des Körperfettes, kommen die freien Fettsäuren als lipostatisches Feedback-Signal in Frage [13]. Die intravenöse Infusion von freien Fettsäuren führte beim Monogastrier jedoch zu keiner Verzehrsdepression [1,20]. In den betreffenden Experimenten wurde allerdings die Plasmakonzentration der freien Fettsäuren nicht gemessen. Dagegen bewirkten Heparinoidinjektionen eine Verzehrsdepression, die mit einer erhöhten Plasmakonzentration der freien Fettsäuren einherging [63]. Umgekehrt bewirkte 2-Mercaptoacetat, ein Hemmer der β -Oxidation [14], bei relativ fettreich gefütterten Ratten eine Verzehrssteigerung [107]. Dies deutet darauf hin, dass die β -Oxidation der freien Fettsäuren für die Verzehrsregulation beim Monogastrier von Bedeutung ist. Da der verzehrssteigernde Effekt von 2-Mercaptoacetat nach selektiver hepatischer Vagotomie nicht auftrat, wird die Oxidation von Fettsäuren in der Leber wahrscheinlich in ein vagal vermitteltes Sättigungssignal umgewandelt [61]. Neben den freien Fettsäuren könnte ebensogut Glycerin als lipostatisches Feedback-Signal fungieren. Glycerin ist mit den Fettsäuren zu den Triglyceriden verestert. Tatsächlich wurde von verschiedenen Autoren nach Glycerininjektion eine Verzehrsdepression beschrieben [42,43,64,93]. Die Verzehrsdepression trat dabei jedoch

erst nach der Erhöhung des Plasmaglycerinspiegels auf [42,64,93] und nur, wenn der Plasmaglycerinspiegel unphysiologisch hoch war [95]. Nach selektiver hepatischer Vagotomie verschwand der verzehrsreduzierende Effekt von subcutan injiziertem Glycerin [56]. Die Verzehrsdepression nach Glycerininjektionen scheint also auf der Verstoffwechslung des Glycerins in der Leber zu beruhen [54,55,56,64]. Somit scheint beim Monogastrier generell die hepatische Oxidation energieliefernder Substrate die Nahrungsaufnahme zu beeinflussen [57].

Wie beim Monogastrier dürften auch beim Wiederkäuer postabsorptive metabolische Feedback-Signale existieren. Auf Grund seines besonderen Stoffwechsels denkt man beim Wiederkäuer diesbezüglich vor allem an die flüchtigen Fettsäuren. Die flüchtigen Fettsäuren Acetat, Propionat und Butyrat werden im Pansen bei der mikrobiellen Verdauung gebildet. Sie sind die wichtigste Energiequelle für den Wiederkäuer. Die Plasmakonzentrationen von flüchtigen Fettsäuren steigen im Laufe einer Mahlzeit jedoch nur bei zeitlich limitierter Fütterung an [34,109]. Bei freiem Zugang zum Futter konnte hingegen kein durch die Nahrungsaufnahme induzierter Anstieg der Plasmaspiegel der flüchtigen Fettsäuren festgestellt werden [34]. Intravenöse Infusionen von flüchtigen Fettsäuren führten ebenfalls meist zu keiner Verzehrsdepression [34]. Einzig Propionat scheint möglicherweise über hepatische Rezeptoren eine Verzehrsdepression zu bewirken [3,6]. Generell scheinen jedoch die flüchtigen Fettsäuren als postabsorptive Feedback-Signale beim Wiederkäuer keine wichtige Rolle zu spielen [34]. Intraruminale Infusionen von Acetat und Butyrat können allerdings, vermutlich über Chemorezeptoren in der Pansenwand, ein präabsorptives Feedback-Signal auslösen [9,34,36,76,113]. Neben den flüchtigen Fettsäuren, denen beim Wiederkäuer das spezielle Interesse galt, wurden gelegentlich auch andere Metabolite, deren Einfluss auf die Nah-

rungsaufnahme insbesondere beim Monogastrier untersucht wurde (siehe oben), als postabsorptive Feedback-Signale in Erwägung gezogen. Glukoseinfusionen in die Blutbahn bewirkten beim Wiederkäuer im allgemeinen keine Verzehrsdepression [6,10,36,113]. Das erstaunt nicht, da die Blutglukosekonzentration beim Wiederkäuer im Verlaufe einer Mahlzeit nicht ansteigt [34] und die Glucoseutilisation sogar eher abnimmt [8]. Die Bedeutung der langkettigen freien Fettsäuren für die Regulation der Nahrungsaufnahme beim Wiederkäuer wurde nur in wenigen Arbeiten untersucht. So führte die Infusion von Fettsäure-Albumin-Komplexen bei Schafen zu einer Verzehrsreduktion [115]. Der Versuch, durch Hemmung der β -Oxidation mittels 2-Mercaptoacetat, wie bei Ratten auch bei Zwergziegen eine Verzehrssteigerung auszulösen, schlug jedoch fehl [109]. 2-Mercaptoacetat führte dabei sogar zu einer drastischen Verminderung der Futteraufnahme. Dies könnte durch die relativ hohe Dosis und durch das Fütterungsregime bedingt sein. Auch bei Ratten führten nämlich hohe Dosen von 2-Mercaptoacetat eher zu einer Verkleinerung der Mahlzeiten und damit zu einer Verzehrsdepression [62]. Die nach etwas niedrigeren Dosen von 2-Mercaptoacetat bei Ratten beobachtete Verzehrssteigerung kam hingegen durch verkürzte Mahlzeitenintervalle zustande [62]. Ein entsprechender Effekt wäre bei den Ziegen nicht feststellbar gewesen, weil diese nur zwei Kraftfuttermahlzeiten pro Tag (um 09.00 Uhr und um 16.00 Uhr) erhielten. Dazu kommt, dass die verwendete 2-Mercaptoacetat-Dosis zu einem Pansenstillstand führte [109]. Insgesamt schliessen die bisher vorliegenden Befunde eine Beteiligung der β -Oxidation an der Regulation der Nahrungsaufnahme beim Wiederkäuer nicht aus. Einen Hinweis auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen gesteigerter Fettsäuren-Oxidation und Sättigung liefert auch die verminderte Futteraufnahme bei der Ketose des Wiederkäuers. An Ketose erkrankten häufig fette Tiere. Die Krankheit

geht mit erhöhten Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren, einer gesteigerten Fettsäuren-Oxidation und damit auch mit erhöhten Plasmaketonkörperspiegeln einher [2,75,100]. Im Zusammenhang mit der bei der Ketose auftretenden Verzehrsdepression ist demnach auch der Einfluss von D-(-)-3-Hydroxybutyrat auf den Verzehr bei Zwergziegen interessant. Es konnte nämlich gezeigt werden, dass D-(-)-3-Hydroxybutyrat, nicht aber Glycerin nach subcutaner Injektion bei Zwergziegen zu einer Verzehrsdepression führt [109]. Demnach scheint D-(-)-3-Hydroxybutyrat beim Wiederkäuer, ähnlich wie beim Monogastrier [29,58,65], ein Feedback-Signal auszulösen. Interessanterweise steigen zudem die Plasmaspiegel von D-(-)-3-Hydroxybutyrat nach jeder Kraftfutteraufnahme an [17,109]. Dies dürfte auf die erhöhte Produktion von D-(-)-3-Hydroxybutyrat aus Butyrat im Pansenepithel nach der Futteraufnahme zurückzuführen sein. D-(-)-3-Hydroxybutyrat könnte demnach beim Wiederkäuer auch physiologischerweise ein Feedback-Signal auslösen. Zusammenfassend muss man jedoch festhalten, dass unsere Kenntnisse über die postabsorptive Regulation der Nahrungsaufnahme beim Wiederkäuer sehr lückenhaft sind.

2.3 Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit sollte zunächst das Verzehrmuster bei Zwergziegen gemessen und charakterisiert werden. Besonderes Interesse galt dabei den beim Wiederkäuer bisher nur mangelhaft untersuchten Zusammenhängen zwischen der Grösse einzelner Mahlzeiten und der Dauer der Intervalle zwischen denselben. Bei Monogastriern [4,5,44,79,96,104], insbesondere bei Ratten [67,68,69,70,71], wurde diesbezüglich, wie bereits erwähnt, häufig eine signifikante positive Korrelation zwischen der Mahlzeitengrösse und der Dauer des folgenden Intervalls beschrieben. Die weiteren Experimente dienten, in

Weiterführung einer vorangegangenen Dissertation [109], der Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen dem Fettstoffwechsel und der Regulation der Nahrungsaufnahme beim Wiederkäuer. Insbesondere sollte geprüft werden, ob die parenterale Applikation des Heparinoids Na-Pentosanpolysulfat, das die Plasmafettsäurenspiegel erhöht [63], sowie die Applikation von 2-Mercaptoacetat, welches die β -Oxidation der Fettsäuren hemmt [14], den Verzehr bei Zwergziegen beeinflusst. Schliesslich wurden noch die Auswirkungen von intravenösen D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Infusionen auf den Verzehr untersucht, da D-(-)-3-Hydroxybutyrat eine wichtige Rolle im Fettstoffwechsel und bei der Ketose der Wiederkäuer spielt. In allen Experimenten registrierten wir die Futteraufnahme und das Verzehrmuster. Teilweise wurden auch die durch die Behandlung induzierten metabolischen Veränderungen erfasst.

Kapitel III

MATERIAL UND METHODEN

3.1 Versuchstiere und Haltungsbedingungen

Die Versuche wurden mit weiblichen Zwergziegen im Alter von etwa 1 bis 3 Jahren und einem Gewicht zwischen 13 und 35 kg durchgeführt. Die Tiere wurden in Einzelboxen von 1,25 m x 1,35 m Fläche mit Hobelspänen als Einstreu gehalten. Sie hatten die Möglichkeit zu gegenseitigem Sichtkontakt. Der Stall war nicht klimatisiert, sondern nur belüftet. Die Temperatur lag jedoch immer in einem Bereich von 18° C (Winter) bis 23° C (Sommer). Die Fenster des Stalles waren verdunkelt und ein Lichtprogramm sorgte für einen regelmässigen, 12-stündigen Hell-Dunkel-Rhythmus. In jeder Boxe war eine Schwimmerselbsttränke montiert, so dass Wasser jederzeit zur Verfügung stand. Ebenso hatte jede Ziege Zugang zu einem Salzleckstein. Sofern nichts anderes erwähnt ist, wurden die Ziegen ad libitum mit einem Pferdealleinfutter (Hypona-Optimal 888, Volg Winterthur) gefüttert. Tabelle 1 zeigt dessen Zusammensetzung.

3.2 Verzehrsmustermessung

Um das Verzehrsmuster messen zu können, waren die Futterbehälter auf Waagen (Mettler PE6 mit Option 016) fixiert, die mit einer Computeranlage (HP 85B mit Multiplexer und Interface) verbunden waren. Um die Ziegen am Verstreuen von Futter zu hindern und das System vor Erschütterungen zu schützen, waren Waagen und Futterbehälter von einer Holzkiste mit Plexiglasdeckel und frontseitigem Futterloch umgeben. Eine schräge Plexiglas-Abdeckung hinderte die Ziegen daran, auf die Kiste hinaufzuspringen (Abb. 1). Der Computer

Tab. 1

Zusammensetzung des Alleinfutters (Hypona-Optimal 888, Volg Winterthur)

	Angabe ¹	Analyse ²
Rohprotein	11-13 %	14,6 %
Rohfaser	15-18 %	11,0 %
Rohfett		2,9 %
Rohasche		6,8 %
Trockensubstanz		86,2 %
Ca		0,86%
P		0,53%
Mg		0,24%
Na		0,66%
Verdauliches Protein (Pferd)	8-10 %	10,4 %
Netto-Energie Laktation		5,0 MJ/kgTS

¹Angabe auf der Verpackung

²Ergebnis der von der Herstellerfirma in Auftrag gegebenen Analyse

kontrollierte jede Minute die Gewichte der Waagen und ermittelte daraus, für jede Ziege separat, gemäss der eingegebenen Mahlzeiten-
definition (siehe Kapitel 4.1.2) folgende Daten, die dann auf einem
Papierstreifen ausgedruckt wurden:

- Mahlzeiten-Nummer = Zahl, die sich aus der fortlaufenden Nummerierung der Mahlzeiten jeder Waage ergibt.
- Mahlzeitengrösse
- Mahlzeitenbeginn

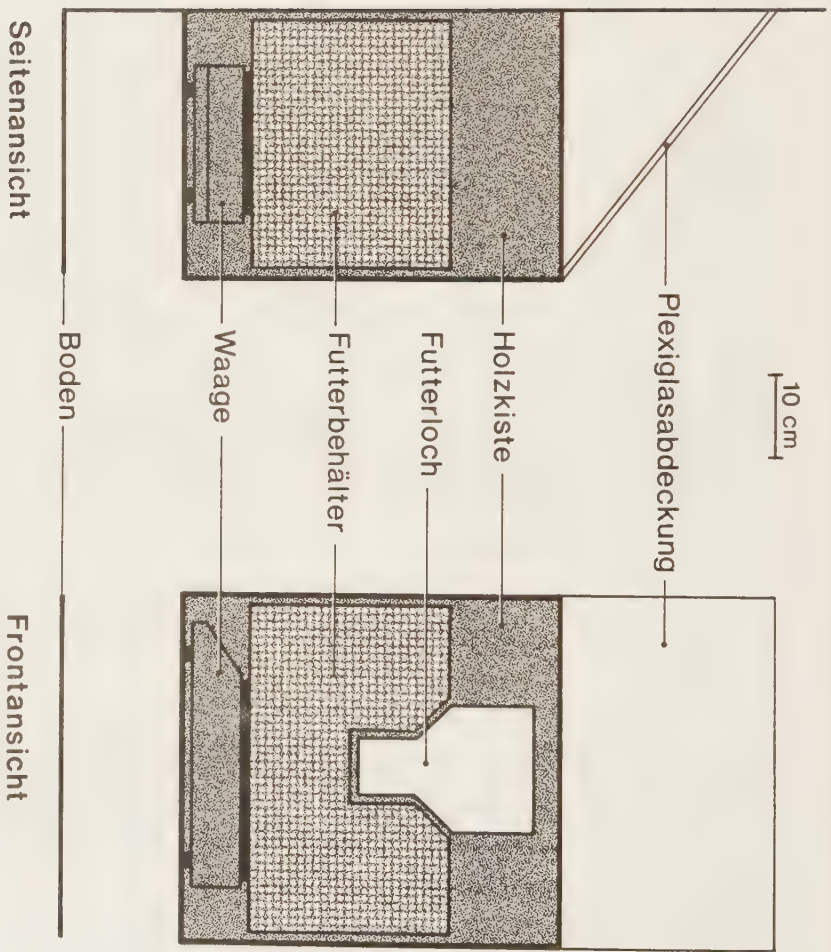


Abb. 1 Futterbehälter, Waage und umgebende Kiste

- Mahlzeitenende
- Mahlzeitendauer
- Mahlzeitenintervall = Zeit zwischen dem Ende einer Mahlzeit und dem Beginn der nächsten Mahlzeit.
- Latenzzeit = Zeit vom Beginn der Registrierung bis zum Beginn der ersten Mahlzeit.

Zusätzlich wurde noch die kumulative Futteraufnahme im Abstand von jeweils 2 Stunden erfasst. Nach Ablauf von jeweils 12 und 24 Stunden druckte der Computer die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen der registrierten Mahlzeitparameter aus. Dies geschah zuerst für jede Ziege gesondert und anschliessend für jede Versuchsgruppe. Schliesslich führte der Computer auch noch einen statistischen Vergleich der Gruppenmittelwerte durch. Mit Ausnahme der Versuche 4, in denen D-(-)-3-Hydroxybutyrat appliziert wurde (siehe Kapitel 4.4), wurden alle andern Versuche mit der oben beschriebenen Anlage und mit dem erwähnten Alleinfutter (siehe Kapitel 3.1) durchgeführt. In Versuch 4a, in dem D-(-)-3-Hydroxybutyrat appliziert wurde, stand neben Kraftfutter Heu ad libitum zur Verfügung. Die Menge des aufgenommenen Heues wurde dabei nicht erfasst. Zweimal täglich wurde 3 Stunden nach Beginn und 3 Stunden vor Beendigung der Hellphase ein Kraftfutter (Schaffutter UFA 865, Volg Winterthur; Zusammensetzung siehe Tab. 2) bis zur Sättigung gereicht [109] und der Verzehr aus der Differenz der Wägungen des Futternapfes vorher und nachher berechnet. In Versuch 4b, in dem ebenfalls D-(-)-3-Hydroxybutyrat appliziert wurde, wurde die beschriebene Computeranlage zur Messung des Verzehrsmusters verwendet, wobei die Trennwände zwischen jeweils 2 benachbarten Boxen entfernt wurden, damit jedes Tier kontinuierlich Zugang zu 2 Futterbehältern hatte. Der eine Behälter war mit Kraftfutter und der andere mit gehäckseltem Heu gefüllt. Der Versuch wurde nacheinander mit

Tab. 2

Zusammensetzung des Kraftfutters (Schaffutter UFA 865, Volg Winterthur)

Angabe auf der Verpackung

Rohprotein	14-16 %
Rohfaser	4- 7 %
Verdauliches Protein	11-13 %
Netto-Energie Laktation	6,7 MJ/kgTS
Netto-Energie Wachstum	7,3 MJ/kgTS

jeweils nur 4 Ziegen durchgeführt. Auf die gleiche Weise wurde in einem zusätzlichen Experiment auch das Verzehrsmuster mit gehäckseltem Heu und Kraftfutter bei ad libitum-Fütterung bestimmt (Kapitel 4.1).

3.3 Injektionen

Alle Injektionen wurden mit sterilen Spritzen (Luer) und Einmalkanülen (0,8x40 mm) durchgeführt. Die subcutanen Injektionen von Natrium-Pentosanpolysulfat beziehungsweise der betreffenden Kontrolllösung erfolgten seitlich hinter den Schultern. Die intraperitonealen 2-Mercaptoacetat- beziehungsweise Kontrollinjektionen wurden zwei Finger breit neben der Linea alba, etwas hinter dem Nabel vorgenommen. Dazu wurden die Ziegen von einem Helfer auf den Rücken gedreht und an den Hinterbeinen hochgehalten. Für die intravenösen Infusionen von D-(-)-3-Hydroxybutyrat- oder Kontrolllösung wurden den Tieren jeweils am Vortag Katheter in die Vena jugularis implan-

tiert und mit Tesaband fixiert. Im Versuch 4a, in dem D-(-)-3-Hydroxybutyrat appliziert wurde, wurden flexible Kunststoffkatheter (ϕ 1,25 mm/18G, British Viggo, Swindon, GB) von 30 cm Länge verwendet. Diese wurden zusätzlich mit elastischen Binden abgedeckt. Um Verstopfungen zu vermeiden, wurden die Katheter mit 1 ml Liquémin[®] (250 I.U. Heparin/ml) gefüllt. Weil sich die Katheter in Versuch 4a als zu lang und zu steif erwiesen, wurden in Versuch 4b kürzere Katheter (BD i.v. Cath 18G2¹/₂, Becton, Dickinson and Company, Rutherford, USA) mit einem zugehörigen Obturator verwendet. Damit war auch keine Liquémin[®]-Füllung mehr nötig. Diese Katheter wurden unmittelbar nach der Infusion entfernt. Bevor die Katheter implantiert wurden, wurde die Haut rasiert und gründlich desinfiziert. Alle injizierten und infundierten Lösungen waren autoklaviert und auf pH 7,4 eingestellt.

3.4 Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte aus der Vena jugularis über Dauerkatheter. Im Versuch 2, in dem die Wirkung des Heparinoids Na-Pentosanpolysulfat auf den Verzehr geprüft wurde, wurden die Katheter (Bard I-Cath, C.R. Bard International LTD., Sunderland, GB) statt mit Liquémin[®] mit 3,8%iger Na-Zitrat-Lösung gefüllt, um eine mögliche Beeinflussung der Resultate durch die Katheterfüllung zu vermeiden. Entnommen wurden die Blutproben mittels eisgekühlter 5 ml-EDTA-Monovetten. Die Proben wurden sofort eisgekühlt ins Labor gebracht und anschliessend in einer Kühlzentrifuge bei 4° C und 3000 U/min zentrifugiert. Das Plasma wurde eingefroren oder, je nach Versuch, direkt weiterverarbeitet.

3.5 Bestimmung der Plasmakonzentration der freien Fettsäuren

Die freien Fettsäuren im Plasma wurden mit einem enzymatischen Test (NEFAC, Wako Chemicals GmbH, Neuss, BRD) bestimmt. Die freien Fettsäuren werden dabei durch das Enzym Acyl-CoA-Synthetase in Gegenwart von ATP, Mg^{++} und CoA in Acyl-CoA überführt. Dabei entsteht AMP und Pyrophosphat. Das Acyl-CoA wird in einem zweiten Schritt durch Acyl-CoA-Oxidase oxidiert, wobei Wasserstoffperoxid entsteht. Dieses ermöglicht in Anwesenheit von Peroxidase durch oxidative Kondensation von 3-Methyl-N-aethyl-N(β -hydroxyaethyl)anilin mit 4-Aminoantipyrin die Bildung eines roten Farbstoffes mit einem Absorptionsmaximum von 550 nm. Durch Messung der Extinktion bei 550 nm kann die Konzentration der Fettsäuren bestimmt werden, da diese direkt proportional zur Konzentration des entstandenen Farbstoffes ist. Ascorbinsäure wird durch Ascorbatoxidase entfernt, da es als Antioxidans mit Wasserstoffperoxid reagieren könnte.

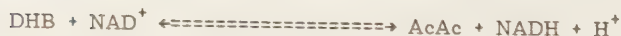
Der Test weist eine grosse Spezifität für die langkettigen Fettsäuren C 14:0, C 16:0, C 18:1-3 auf, welche bei Ziegen mehr als 95% der langkettigen freien Fettsäuren ausmachen. Dadurch eignet sich der Test gut zur Bestimmung der freien Fettsäuren in Wiederkäuer-Blut [12].

3.6 Bestimmung der Plasmakonzentration von

D-(-)-3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat

Die Bestimmung von D-(-)-3-Hydroxybutyrat (DHB) und Acetoacetat (AcAc) im Plasma erfolgte ebenfalls enzymatisch in Anlehnung an die Methode von Williamson und Mellanby [117,118]. Das Prinzip für beide Bestimmungen beruht auf derselben chemischen Reaktion:

DHB-
Dehydrogenase



Zur Messung von D-(-)-3-Hydroxybutyrat wird NAD^+ im Ueberschuss zugegeben. Das entstehende Acetoacetat wird durch Hydrazon entfernt, so dass die Reaktion vollständig von links nach rechts verläuft. Die bei 340 nm auftretenden Extinktionszunahme ist proportional zur D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Konzentration der Probe. Bei der Messung von Acetoacetat verläuft die Reaktion unter NADH-Ueberschuss umgekehrt zu 98% von rechts nach links. Die Extinktion wird ebenfalls bei 340 nm gemessen und ist zur Acetoacetat-Konzentration der Probe proportional. Um eine nicht enzymatische Decarboxylierung von Acetoacetat zu Aceton zu unterdrücken, wurde das Blut sofort nach Entnahme gekühlt, zentrifugiert und das Plasma eingefroren.

3.7 Statistik

Die Abbildungen und Tabellen zeigen jeweils den Mittelwert mit dem zugehörigen Standardfehler des Mittelwertes. Nur in den Tabellen in Kapitel 4.1 "Messung des Verzehrsmusters" sind die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen angegeben. Zur Ueberprüfung der Signifikanz von Unterschieden zwischen Gruppenmittelwerten verwendeten wir den paarweisen T-Test mit zweiseitiger Fragestellung. Als Signifikanzgrenze galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p=0,05$).

Kapitel IV

VERSUCHE UND ERGEBNISSE

4.1 Messung des Verzehrsmusters

4.1.1 Einleitung

Wie bereits erwähnt, findet man in der Literatur nur sehr wenige Arbeiten über das Verzehrsmuster beim Wiederkäuer [7,27,116]. Gelegentlich wurde zwar ein kurzfristiger Einfluss von bestimmten experimentellen Manipulationen auf die Mahlzeitengrösse und Mahlzeitenfrequenz beim Wiederkäuer beschrieben [11,33,92], eingehend analysiert wurde das Verzehrsmuster in den betreffenden Untersuchungen jedoch nicht. Dies gilt insbesondere für Ziegen, bei denen bisher Mahlzeitengrösse, Mahlzeitendauer und Mahlzeitenfrequenz bei ad libitum-Fütterung noch nicht kontinuierlich registriert wurden. Mit der im Kapitel 3.2 ("Verzehrsmustermessung") beschriebenen Anlage war es möglich, das Verzehrsmuster von Zwergziegen sowohl bei Fütterung mit einem Alleinfutter, als auch bei Fütterung mit Heu und Kraftfutter zu registrieren.

4.1.2 Versuchsplan

Um das Verzehrsmuster bei ad libitum-Fütterung mit dem Alleinfutter erfassen zu können, musste zuerst eine sinnvolle Mahlzeitendefinition gefunden werden. Für Zwergziegen gibt es diesbezüglich keine Angaben in der Literatur. Während einer Hellphase (12 h) wurden deshalb die Gewichtsänderungen aller Waagen jede halbe Minute registriert. Die graphische Darstellung der ermittelten Daten führte dann zu folgender Mahlzeitendefinition:

- Mindestmahlzeitengrösse: 4 g
- Mindestmahlzeitenintervall: 15 min

Mit dieser Definition wurden mindestens 93% der kumulativen Futteraufnahme pro Messperiode als Mahlzeiten erfasst. Eine Variation der Mahlzeitendefinition führte stets zu einer Verringerung dieses Prozentsatzes.

In Versuch 1a wurde nach einer mehrwöchigen Angewöhnungsphase das Verzehrsmuster der 8 Zwergziegen über einen Zeitraum von 4 Wochen während jeweils 6 Tagen pro Woche registriert. Der 7. Tag jeder Woche war reserviert zum Misten des Stalles, zum Reinigen und Nachfüllen der Futterbehälter und zum Wiegen der Ziegen. Während der Messperiode lag das Körpergewicht der 8 Ziegen zwischen 20 und 34 kg und blieb für die einzelnen Ziegen konstant. Bei der Auswertung des Verzehrsmusters wurden insbesondere auch die Korrelationskoeffizienten zwischen Mahlzeitengrösse und Mahlzeitendauer sowie zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des folgenden beziehungsweise des vorangehenden Intervalls berechnet. Die erhaltenen Ergebnisse wurden mit entsprechenden Werten verglichen, die mittels einer prinzipiell gleichen Messanordnung mit dem gleichen Programm bei 11 männlichen Sprague-Dawley-Ratten ermittelt wurden. Insgesamt wurden bei diesen Ratten während 7 aufeinanderfolgenden Tagen 690 Mahlzeiten registriert. Die dabei verwendete Mahlzeitendefinition war natürlich anders:

- Mindestmahlzeitengrösse: 0,3 g
- Mindestmahlzeitenintervall: 10 min

Das Körpergewicht dieser Ratten lag zwischen 350 g und 398 g. Gefüttert wurden sie mit einer Diät von 16,5 kJ/g energetischer Dichte. Die Zusammensetzung zeigt Tabelle 3.

Im Versuch 1b wurde das Verzehrsmuster der Zwergziegen bei gleichzeitiger ad libitum-Fütterung von Heu und Kraftfutter analysiert. Vorversuche ergaben, dass sowohl für Heu als auch für Kraftfutter die gleiche Mahlzeitendefinition beibehalten werden konnte, die auch

Tab. 3

Zusammensetzung der Rattendiät.

Protein	13 %
Stärke	46 %
Fette	18 %
Mineralstoffmischung	4 %
Vitaminmischung	3 %
Polyäthylen-Pulver	16 %

für die Fütterung mit Alleinfutter verwendet wurde. Damit wurde in zwei Durchgängen, jeweils nach einer Angewöhnungsphase von mindestens 2 Wochen, von je 4 der Ziegen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen das Verzehrsmuster, getrennt nach Heu und Kraftfutter, registriert.

4.1.3 Ergebnisse

In Versuch 1a nahmen die 8 Zwergziegen in den 24 Tagen, in denen das Verzehrsmuster registriert wurde, insgesamt 2304 Mahlzeiten zu sich. Daraus ergaben sich die in Tabelle 4 nach Hell- und Dunkelphase aufgeschlüsselten Durchschnittswerte für die Anzahl, Grösse und Dauer der Mahlzeiten, für die Dauer der Mahlzeitenintervalle sowie für die kumulative Futteraufnahme.

Die Tabelle 4 zeigt, dass die Zwergziegen etwa $\frac{2}{3}$ des pro Tag aufgenommenen Futters in der Hellphase und $\frac{1}{3}$ in der Dunkelphase frassen. Von insgesamt etwa 12 Mahlzeiten pro Tag wurden dementsprechend 8 bis 9 in der Hell- und 3 bis 4 in der Dunkelphase verzehrt. Die durchschnittliche Grösse der Mahlzeiten war in der Hellphase mit 42 g rund $\frac{1}{3}$ kleiner als in der Dunkelphase mit 62 g.

Tab. 4

Verzehrmuster von Zwergziegen bei ad libitum-Fütterung mit Alleinfutter

	ganzer Tag	Hell- phase	Dunkel- phase
Anzahl Mahlzeiten	12	8-9	3-4
Mahlzeitengrösse (g)	48± 35	42± 27	62± 47
Mahlzeitendauer (min)	23± 29	21± 24	27± 38
Mahlzeitenintervall (min)	85± 81	60± 50	162±106
kumulative Futteraufnahme (g)	610± 49	384± 32	226± 34

Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen.

Die durchschnittliche Mahlzeitendauer war tagsüber ebenfalls kürzer als nachts, der entsprechende Unterschied war jedoch kleiner als bei der Mahlzeitengrösse. Die unterschiedliche Dauer der Mahlzeitenintervalle in der Hell- und der Dunkelphase hängt mit der jeweils unterschiedlichen Anzahl der Mahlzeiten zusammen. Die in Tabelle 4 dargestellte kumulative Futteraufnahme der Ziegen wurde vom Computer unabhängig von den erfassten Mahlzeiten registriert und beinhaltet auch die Futteraufnahme, die durch die gewählte Mahlzeitendefinition vom Computer nicht als Mahlzeit registriert wird. Die betreffenden Werte stimmen jedoch gut mit dem Produkt aus der Anzahl der Mahlzeiten und der durchschnittlichen Mahlzeitengrösse überein.

Die Korrelationskoeffizienten zwischen Mahlzeitengrösse und Mahlzeitendauer sowie zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des folgenden beziehungsweise vorangehenden Intervalls wurden zunächst für jedes

Tier separat berechnet. Tabelle 5 zeigt die aus den 8 Einzelwerten (8 Tiere) gebildeten Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten. Zwischen Mahlzeitengröße und Mahlzeitendauer bestand bei allen 8 Zwergziegen eine signifikante ($p < 0,05$) positive Korrelation. In der Hell- und der Dunkelphase waren die betreffenden Korrelationskoeffizienten nicht signifikant verschieden (Tab. 5.I.). In der Hellphase wiesen jedoch alle 8 Ziegen eine signifikante positive Korrelation auf, in der Dunkelphase nur noch 5. Zwischen Mahlzeitengröße und Dauer des folgenden Intervalls bestand über den ganzen Tag betrachtet bei allen 8 Zwergziegen eine signifikante ($p < 0,05$) positive Korrelation. Diese war in der Dunkelphase ausgeprägter (signifikant bei 6 von 8 Tieren) als in der Hellphase (signifikant bei 3 von 8 Tieren) (Tab. 5.II.). In der Hellphase bestand interessanterweise bei 6 von 8 Tieren auch eine signifikante positive Korrelation zwischen der Dauer des vorangehenden Intervalls und der Mahlzeitengröße (Tab. 5.III.).

Tab. 5

Korrelationen zwischen verschiedenen Mahlzeitparametern bei Zwergziegen

	ganzer Tag	Hell- phase	Dunkel- phase
	Korrelationskoeffizient r		
I. Korrelation zwischen Mahlzeitengröße und Mahlzeitendauer	0,48±0,22	0,48±0,21 └ n. s. ┘	0,52±0,25
II. Korrelation zwischen Mahl- zeitengröße und Dauer des folgenden Intervalls	0,36±0,09	0,17±0,11 └ p<0,05 ┘	0,30±0,18
III. Korrelation zwischen Dauer des vorangehenden Inter- valls und Mahlzeitengröße	0,12±0,12	0,26±0,14 └ p<0,05 ┘	0,08±0,11

Tab. 6

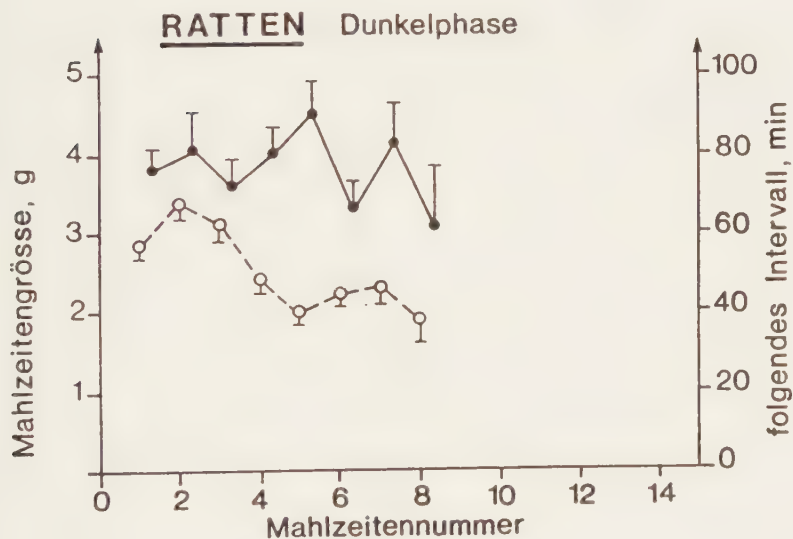
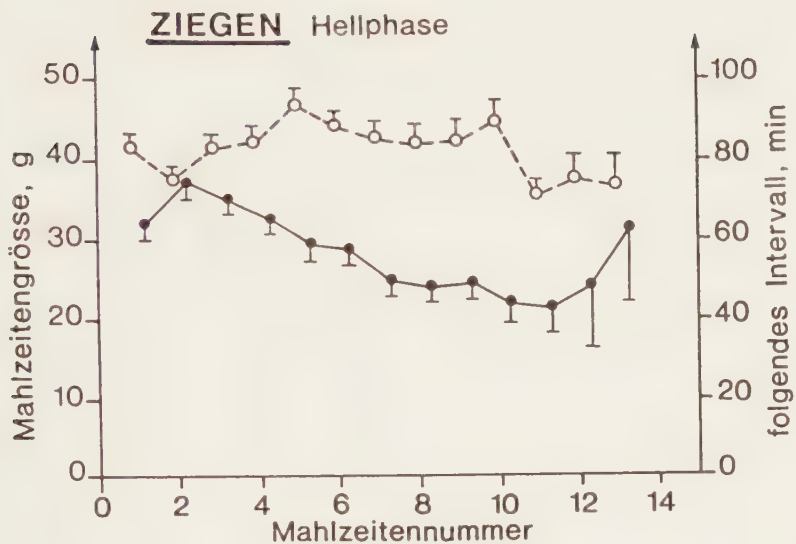
Korrelationen zwischen verschiedenen Mahlzeitparametern bei Ratten

	ganzer Tag	Hell- phase	Dunkel- phase
	Korrelationskoeffizient r		
I. Korrelation zwischen Mahlzeitengröße und Mahlzeitendauer	0,76±0,10	0,54±0,25 └ p<0,05 ┘	0,79±0,07 └ p<0,05 ┘
II. Korrelation zwischen Mahl- zeitengröße und Dauer des folgenden Intervalls	-0,06±0,16	0,00±0,47 └ n. s. ┘	0,25±0,27 └ n. s. ┘
III. Korrelation zwischen Dauer des vorangehenden Inter- valls und Mahlzeitengröße	-0,15±0,13	0,09±0,42 └ n. s. ┘	-0,01±0,18 └ n. s. ┘

Tabelle 6 zeigt zum Vergleich die betreffenden Werte bei Ratten. Da Ratten nachtaktiv sind, ist es sinnvoll, jeweils die Hellphase (=Aktivitätsphase) der Ziegen mit der Dunkelphase (=Aktivitätsphase) der Ratten und umgekehrt die Dunkelphase (=Ruhephase) der Ziegen mit der Hellphase (=Ruhephase) der Ratten zu vergleichen. Zwischen Mahlzeitengröße und Mahlzeitendauer bestand bei allen Ratten ebenfalls eine signifikante positive Korrelation. In der Aktivitätsphase (=Dunkelphase) war diese bei allen 11 Ratten signifikant und die Korrelationskoeffizienten waren signifikant höher als in der Ruhephase (=Hellphase), wo die Korrelation bei 6 von 11 Ratten signifikant war (Tab. 6.I.). Im Gegensatz zu den Ziegen (siehe Tab. 5.II.) war bei den Ratten die Korrelation zwischen Mahlzeitengröße und Dauer des nachfolgenden Intervalls in der Aktivitätsphase (=Dunkelphase) stärker (signifikant bei 5 von 11 Ratten) als in der Ruhephase

(=Hellphase) (Tab. 6.II.). Zwischen der Dauer des vorangehenden Intervalls und der Mahlzeitengrösse fand sich bei den Ratten keine Korrelation (Tab. 6.III.). Zum Teil waren somit die Korrelationen bei den Ziegen eher stärker ausgeprägt als bei den Ratten.

Die unterschiedliche Ausprägung der Korrelationen zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des folgenden Intervalls in der Hell- und der Dunkelphase veranlasste uns, das Verzehrsmuster von Ziegen und Ratten im circadianen Verlauf noch genauer zu analysieren. Dazu wurden die mittleren Grössen aller 1., 2., 3., etc. Mahlzeiten sowie die Dauer der dazugehörigen nachfolgenden Intervalle miteinander verglichen (Abb. 2 und 3). Bei den Ziegen veränderte sich im Verlaufe der Aktivitätsphase (=Hellphase) die Mahlzeitengrösse kaum, während bei den Ratten in der Aktivitätsphase (=Dunkelphase) die erste Mahlzeit grösser war als die letzte (Abb. 2). In der Aktivitätsphase (=Hellphase) war dagegen bei den Ziegen die Dauer des ersten Mahlzeitenintervalls grösser als die Dauer des letzten, während sich bei den Ratten im Verlaufe der Aktivitätsphase (=Dunkelphase) die Dauer der Mahlzeitenintervalle wenig änderte (Abb. 2). Bei den Ziegen nahm die Mahlzeitengrösse im Verlaufe der Ruhephase (=Dunkelphase) kontinuierlich ab (Abb. 3). Die erste Mahlzeit am Beginn der Dunkelphase war bei den Ziegen mit 93 g die grösste Mahlzeit während des ganzen Tages. Sie war doppelt so gross wie die durchschnittliche Mahlzeitengrösse über den ganzen Tag. Die Mahlzeitenintervalle wurden während der Nacht allmählich kürzer (Abb. 3). Dies war aber weniger deutlich als die Abnahme der Mahlzeitengrösse. Bei den Ratten blieben die Mahlzeiten in der Ruhephase (=Hellphase) etwa gleich gross, die Dauer der zugehörigen Intervalle nahm jedoch stark ab (Abb. 3). Vergleicht man die Quotienten aus Mahlzeitengrösse und Dauer des nachfolgenden Intervalls während der Ruhephase zwischen Ratten und Ziegen, so ergibt sich für Ratten ein steigender und für Ziegen ein fallender Kurvenverlauf (Abb. 4).



○ Mahlzeitengröße ● folgendes Intervall

Abb. 2 Grösse einzelner Mahlzeiten und Dauer der jeweils folgenden Mahlzeitenintervalle in der Aktivitätsphase von Zwergziegen (=Hellphase) und Ratten (=Dunkelphase)

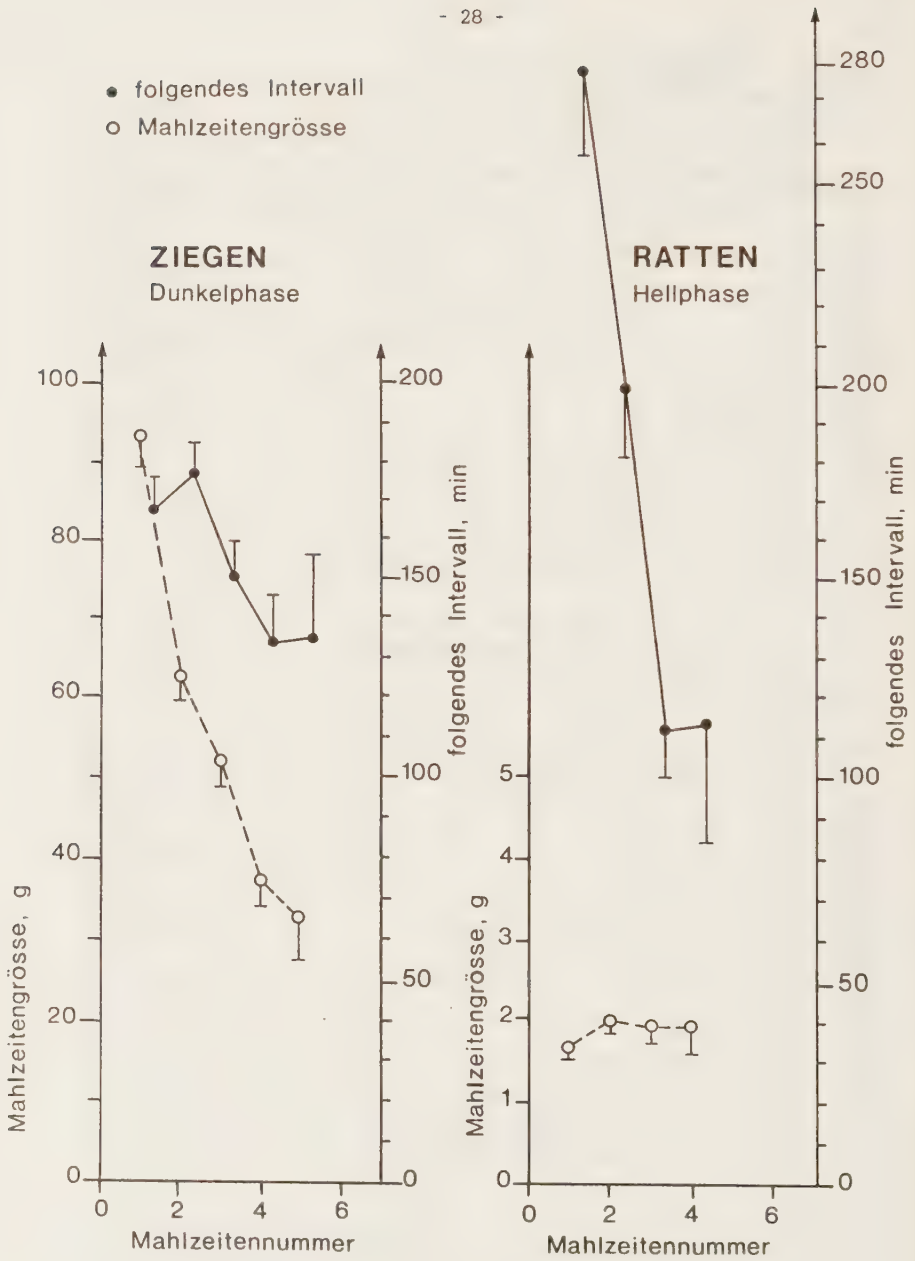


Abb. 3 Grösse einzelner Mahlzeiten und Dauer der jeweils folgenden Mahlzeitenintervalle in der Ruhephase von Zwergziegen (=Dunkelphase) und Ratten (=Hellphase)

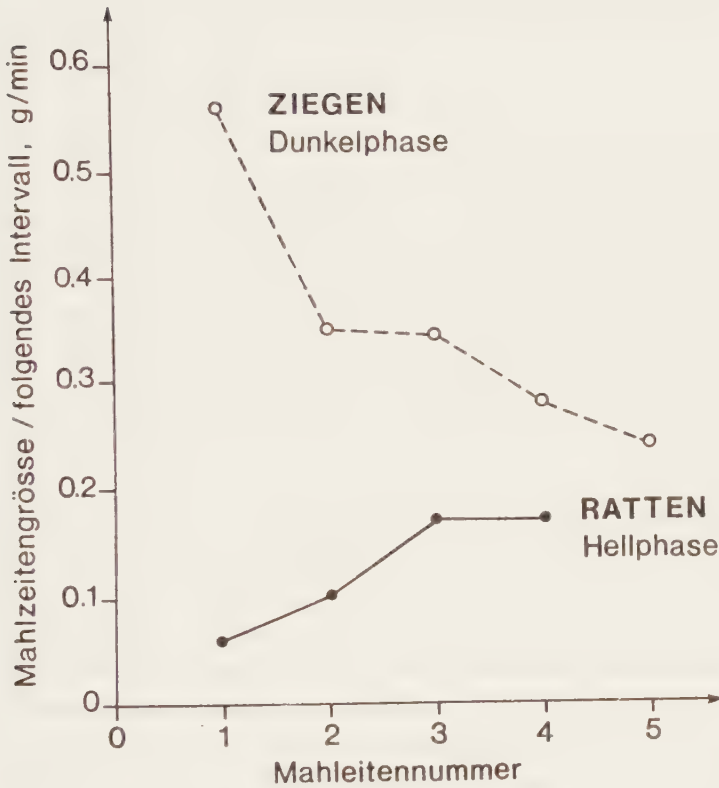


Abb. 4 Quotient aus Mahlzeitengröße und Dauer des jeweils folgenden Mahlzeitenintervalls in der Ruhephase von Zwergziegen (=Dunkelphase) und Ratten (=Hellphase)

Tab. 7

Verzehrmuster von Zwergziegen bei ad libitum-Fütterung von gehäckseltem Heu und Kraftfutter (KF)

	Futter	Hell- phase		Dunkel- phase	
Anzahl Mahlzeiten	KF	9±	3	3±	1*
	Heu	8±	1	1±	1
Mahlzeitengrösse (g)	KF	19±	6	32±	15*
	Heu	20±	9	16±	7
Mahlzeitendauer (min)	KF	11±	6*	9±	6
	Heu	30±	6	21±	13
Mahlzeitenintervall (min)	KF	74±	27	250±	89
	Heu	57±	13	197±	153
kumulative Futteraufnahme (g)	KF	170±	65	83±	39*
	Heu	189±	44	13±	14

* "KF" signifikant verschieden von "Heu"
Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen.

Tabelle 7 zeigt das Verzehrmuster und die kumulative Futteraufnahme der Ziegen bei ad libitum-Fütterung von Heu und Kraftfutter (Versuch 1b). In der Hellphase waren die Unterschiede zwischen Heu und Kraftfutter gering. Die Ziegen brauchten lediglich beim Heu deutlich länger als beim Kraftfutter, um eine Mahlzeit gleicher Grösse zu verzehren. Dementsprechend waren die Mahlzeitenintervalle in der Hellphase beim Heu kürzer als beim Kraftfutter. In der Dunkelphase traten dann deutliche Unterschiede zwischen dem Heu- und dem Kraftfuttermahlzeiten auf. Drei Kraftfuttermahlzeiten, die wie bei Allein- fütterung (siehe Tab. 4) nachts etwa 1/3 grösser waren als tagsüber, stand nur etwa eine Heumahlzeit gegenüber. Die Kraftfuttermahlzeiten

waren in der Dunkelphase auch signifikant grösser als die Heumahlzeiten. Die pro 24 Stunden aufgenommene Kraftfuttermenge wurde, ähnlich wie bei Alleinfütterung, zu etwa $\frac{1}{3}$ in der Dunkelphase verzehrt, während in der Dunkelphase fast kein Heu mehr aufgenommen wurde.

4.1.4 Besprechung der Ergebnisse

In diesem Experiment wurde erstmals das Verzehrsmuster von Ziegen (Zwergziegen) bei Alleinfütterung und bei Fütterung mit Heu- und Kraftfutter untersucht. Vergleicht man das Mahlzeitenmuster der Zwergziegen mit den spärlichen einschlägigen Literaturangaben für andere Wiederkäuer, so ergaben sich für das Schaf ähnliche Werte [116]. Die Schafe frassen in der betreffenden Untersuchung 8,5 Mahlzeiten pro Tag, die mittlere Mahlzeitengrösse betrug 135 g und die mittlere Mahlzeitendauer 22 min. Die Tiere waren jedoch etwa doppelt so schwer wie unsere Zwergziegen. Baile [7,8] gibt für das Schaf eine geringere Mahlzeitenfrequenz (6,1 pro Tag) und grössere Mahlzeiten an. Wie bereits erwähnt (siehe Kapitel 2.2), finden sich in den zuletzt genannten Arbeiten [7,8] jedoch keine Angaben über die verwendete Mahlzeitendefinition und über das Gewicht der Tiere.

Unsere Befunde zeigen eine ausgeprägte circadiane Rhythmik der Futteraufnahme bei Zwergziegen. Für Wiederkäuer wurden solche Beobachtungen bisher vor allem in Feldstudien gemacht [90,91,92]. In mehreren Untersuchungen an Stieren stellten Putnam et al. bei Stallhaltung und Fütterung verschiedener Diäten fest, dass rund 70% des Futters zwischen 06.00 Uhr und 18.00 Uhr verzehrt wurde [90,91,92].

Le Magnen und Tallon untersuchten bei Ratten erstmals die Korrelationen zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer der Mahlzeitenintervalle [71,70]. Sie fanden dabei eine signifikante positive Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des nachfolgenden Intervalls. Ana-

loges wurde inzwischen auch bei Hund [96], Schwein [5,79], Kaninchen [104] und Rhesusaffe [44] beschrieben. Bei den Ziegen fanden wir ebenfalls eine signifikante positive Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des nachfolgenden Intervalls. Diese war in der Dunkelpphase ausgeprägter als in der Hellphase, in der eher eine positive Korrelation zwischen der Dauer des vorangehenden Intervalls und der Mahlzeitengrösse überwog.

Unsere Ergebnisse zeigen somit, dass auch beim Wiederkäuer Korrelationen zwischen der Grösse einzelner Mahlzeiten und der Dauer der Intervalle zwischen denselben existieren und dass diese Korrelationen circadianen Veränderungen unterliegen. Bisher wurde nur von Baile in einer von zwei Untersuchungen an Schafen bei Fütterung eines pelletierten Alleinfutters eine positive Korrelation zwischen der Mahlzeitengrösse und der Dauer des nachfolgenden Intervalls beschrieben. Bei Heufütterung fand Baile sowohl zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des nachfolgenden Intervalls, als auch zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des vorangehenden Intervalls signifikante positive Korrelationen [7,8]. Die betreffenden Berechnungen wurden jedoch mit gruppierten Daten durchgeführt, wobei die in Kapitel 2.1 gemachten Vorbehalte anzubringen sind. Wenn wir unsere Daten gruppieren, ergeben sich Korrelationskoeffizienten im Bereich von 0,8, also deutlich höhere Werte als die in den Tabellen 5 und 6 dargestellten Werte. Die bei den Ratten von uns zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des nachfolgenden Intervalls gefundenen Korrelationen sind eher schwach im Vergleich zu diesbezüglichen Literaturangaben [30,68,73]. Im Gegensatz zu den Ziegen war bei den Ratten die Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des nachfolgenden Intervalls interessanterweise in der Aktivitätsphase (=Dunkelpphase) stärker als in der Ruhephase (=Hellphase). Der unterschiedliche Kurvenverlauf der Quotienten aus Mahlzeitengrösse und Dauer des nachfolgenden Inter-

valls bei Ziegen und Ratten in Abbildung 4 zeigt, dass bei Ziegen eine Mahlzeit gegebener Grösse gegen Ende der Ruhephase (=Dunkelphase) wesentlich länger sättigend wirkt, als am Beginn der Ruhephase. Bei den Ratten hatte dagegen die erste Mahlzeit in der Ruhephase (=Hellphase) die längste Sättigungsdauer zur Folge, während die Sättigungsdauer nach der letzten Mahlzeit sehr kurz war. Diese Unterschiede sprechen dafür, dass im Verlaufe der Ruhephase bei Ziegen die Mobilisierung und Metabolisierung eigener Energiereserven zu-, bei Ratten dagegen abnimmt.

Die Resultate von Versuch 1b zeigen eindrucklich, dass nachts offenbar Kraftfutter dem Heu vorgezogen wird. Ueber mögliche Gründe dafür lässt sich nur spekulieren. Für fundierte Aussagen sind jedoch weitere Untersuchungen nötig. Auch für die Untersuchung von Korrelationen zwischen der Grösse von Mahlzeiten und der Dauer von Mahlzeitenintervallen bei gleichzeitigem Angebot von Heu und Kraftfutter sind weitere Daten notwendig.

4.2 Versuche mit Na-Pentosanpolysulfat

4.2.1 Einleitung

Na-Pentosanpolysulfat (SP54[®], Bene Chemie, München) ist ein Heparinoid, dessen antikoagulativer Effekt zugunsten der antihyperlipidämischen Wirkung verkleinert wurde [23,119]. Heparinoide setzen die insbesondere in den Gefässendothelien des Fettgewebes und der Leber lokalisierte Lipoproteinlipase in die Blutbahn frei [82,98]. Die freigesetzte Lipoproteinlipase bewirkt durch Hydrolyse der im Blut zirkulierenden Triglyceride, Phospholipide und Lipoproteine einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren und Glycerin [63]. Da erhöhte Fettsäurenspiegel beziehungsweise eine Beschleunigung der β -Oxidation der Fettsäuren vor allem nach Befunden an Ratten als Sättigungsfaktoren in Betracht kommen [20,40,66,69], wurde der

Einfluss von Na-Pentosanpolysulfat auf den Verzehr sowie auf die Plasmakonzentrationen der freien Fettsäuren und der Ketonkörper bei Zwergziegen getestet.

4.2.2 Versuchsplan

Nachdem wir in einem Vorversuch abgeklärt hatten, in welchem Dosisbereich Na-Pentosanpolysulfat zu einem deutlichen Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma führt, injizierten wir den 8 Zwergziegen in Versuch 2a zu Beginn der Hellphase subcutan 5 mg/kg KG^{0,75} Na-Pentosanpolysulfat in einer Konzentration von 100 mg/ml oder ein entsprechendes Volumen einer isotonen NaCl-Lösung. Am folgenden Tag wurde die Behandlung der Ziegen vertauscht. Nach der Injektion wurde der Futterverzehr gemessen.

In Versuch 2b wurde den Ziegen unmittelbar nach der Na-Pentosanpolysulfat- bzw. NaCl-Injektion das Futter für die vier folgenden Stunden entzogen, um eine Beeinflussung der Plasmakonzentration von freien Fettsäuren oder Ketonkörpern durch die Futteraufnahme zu verhindern. Es wurden über die am Vortag in die Vena jugularis eingesetzten Katheter mittels 5 ml EDTA-Monovetten unmittelbar vor der Injektion sowie 1 Stunde und 4 Stunden nach der Injektion Blutproben entnommen, um den Einfluss von Na-Pentosanpolysulfat auf die Konzentration von freien Fettsäuren, Acetoacetat und D-(-)-3-Hydroxybutyrat im Plasma zu untersuchen.

4.2.3 Ergebnisse

Abbildung 5 und Tabelle 8 zeigen den Einfluss von subcutan injiziertem Na-Pentosanpolysulfat auf die kumulative Futteraufnahme beziehungsweise auf das Verzehrsmuster in Versuch 2a. Sechs und 8 Stunden nach der Injektion führte Na-Pentosanpolysulfat zu einer signifikanten ($T_{6\text{Std.}}=2,43$; $T_{8\text{Std.}}=2,35$; $FG=7$) Depression der kumulativen Futteraufnahme (Abb. 5). Das Verzehrsmuster wurde durch Na-Pentosanpolysulfat nicht signifikant beeinflusst (Tab. 8).

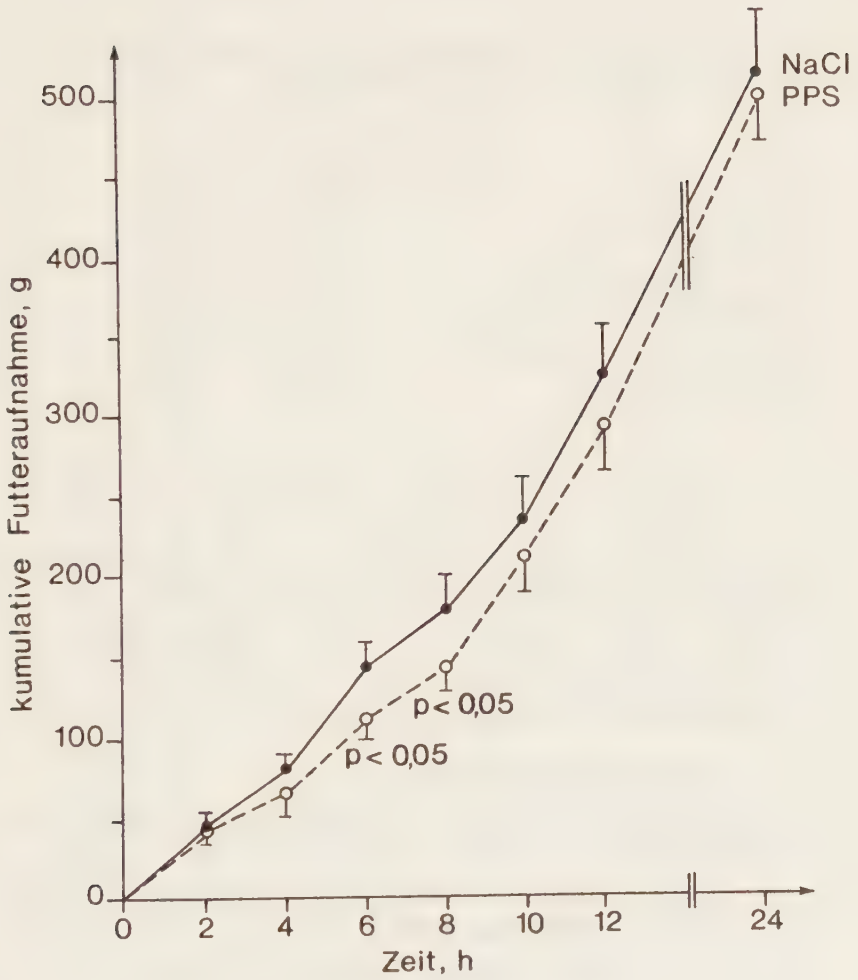


Abb. 5 Kumulative Futteraufnahme von Zwergziegen nach subcutaner Injektion von Na-Pentosanpolysulfat- (PPS) oder NaCl-Lösung

Tab. 8

Verzehrmuster von Zwergziegen nach Injektion von Na-Pentosanpolysulfat- (PPS) oder NaCl-Lösung

	H e l l p h a s e	
	PPS-Inj.	NaCl-Inj.
Anzahl Mahlzeiten	9± 0,5	8,5±0,5
Mahlzeitengrösse (g)	30± 7	34± 8
Mahlzeitendauer (min)	20± 6	24± 8
Mahlzeitenintervall (min)	55±17	55±16
Latenzzeit (min)	20± 6	22± 5

In Versuch 2b waren die Plasmaspiegel der freien Fettsäuren eine Stunde nach Na-Pentosanpolysulfat-Injektion signifikant ($T=3,37$; $FG=6$) erhöht (Abb. 6). Die Plasmaspiegel von D-(-)-3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat wurden durch Na-Pentosanpolysulfat nicht signifikant beeinflusst (Abb. 7).

4.2.4 Besprechung der Ergebnisse

Na-Pentosanpolysulfat reduzierte bei Zwergziegen den Verzehr und erhöhte die Plasmakonzentration der freien Fettsäuren. Heparinjektionen bei Schafen führten ebenfalls zu einer Verzehrsreduktion und vorübergehend leicht erhöhten Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren [111]. Erhöhte Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren könnten demnach beim Wiederkäuer ein Sättigungssignal auslösen, zumal intravenös infundierte Fettsäure-Albumin-Komplexe in einer Untersuchung am Schaf zu einer Verzehrsdepression führten [115]. Die Verzehrsdepression nach Na-Pentosanpolysulfat-Injektionen trat

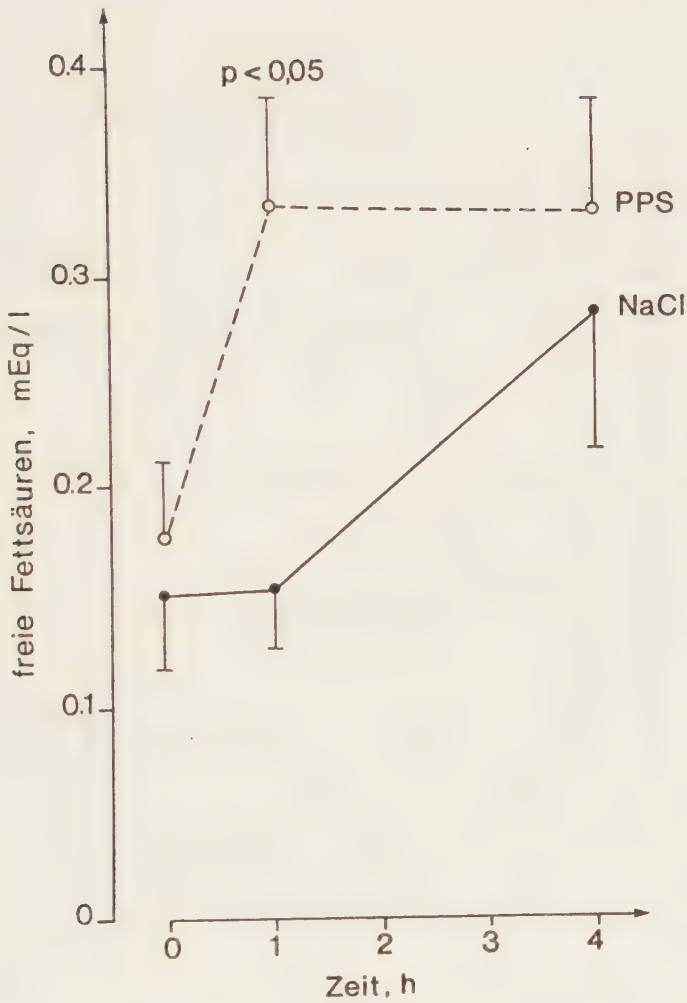


Abb. 6 Plasmakonzentration der freien Fettsäuren nach subcutaner Injektion von Na-Pentosanpolysulfat- (PPS) oder NaCl-Lösung

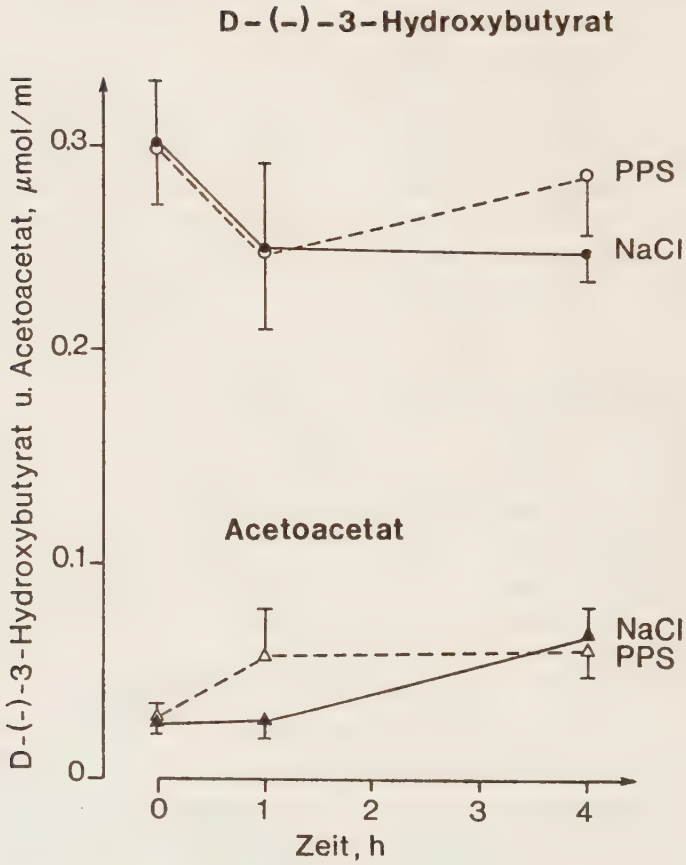


Abb. 7 Plasmakonzentration von D-(-)-3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat nach subcutaner Injektion von Na-Pentosanpolysulfat- (PPS) oder NaCl-Lösung

allerdings später auf als die Steigerung der Plasmakonzentration der freien Fettsäuren. Dies könnte bedeuten, dass nicht die Erhöhung der freien Fettsäuren an sich, sondern deren weitere Verstoffwechslung ein Feedback-Signal auslöst. Die unveränderten Plasmaspiegel von Acetoacetat und D-(-)-3-Hydroxybutyrat nach Na-Pentosanpolysulfat-Injektion schliessen diese Möglichkeit nicht aus, da beide Metabolite offenbar sehr rasch weiter abgebaut werden [109]. Es ist allerdings auch möglich, dass die durch Na-Pentosanpolysulfat hervorgerufene Verzehrsdepression nicht mit der Erhöhung der Plasmakonzentration der freien Fettsäuren zusammenhängt. In Versuchen mit kohlenhydratreich gefütterten Ratten führte Na-Pentosanpolysulfat zu einer stärker ausgeprägten Verzehrsdepression als in den Experimenten mit Zwergziegen, und auch die Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren waren bei den Ratten nach Na-Pentosanpolysulfat viel stärker erhöht [63]. Ferner waren die Veränderungen bei fettreich gefütterten Ratten viel ausgeprägter als bei kohlenhydratreich gefütterten Ratten, weil wahrscheinlich bei fettreicher Diät mehr Substrat für die Lipoproteinlipase zur Verfügung steht [63]. In diesen Experimenten wurde jedoch eine 11-mal höhere Na-Pentosanpolysulfat-Dosis appliziert als in den Versuchen mit Zwergziegen. Ähnlich wie bei den Zwergziegen wurden jedoch auch bei kohlenhydratreich gefütterten Ratten die höchsten Plasmaspiegel von freien Fettsäuren nach Na-Pentosanpolysulfat-Injektionen bereits 4 Stunden vor dem Auftreten der Verzehrsdepression beobachtet [63].

4.3 Versuche mit 2-Mercaptoacetat

4.3.1 Einleitung

2-Mercaptoacetat hemmt die β -Oxidation der Fettsäuren [14]. Diese scheint in der Leber ein Sättigungssignal auszulösen [107]. Bei Ratten trat nämlich nach 2-Mercaptoacetat-Injektion unter bestimmten Bedingungen eine Verzehrssteigerung auf [62]. Bei Zwergziegen führte die parenterale Applikation von 2-Mercaptoacetat hingegen zu einer Verzehrsdepression, die wahrscheinlich durch einen Stillstand der Pansenmotorik bedingt war [109]. Die Verzehrssteigerung bei Ratten ging mit einer erhöhten Mahlzeitenfrequenz einher. Bei höheren Dosen von 2-Mercaptoacetat kam es bei Ratten zu einer Verkleinerung der Mahlzeiten.

Da in früheren Experimenten bei Zwergziegen nur die Grösse von Kraftfuttermahlzeiten nach einer relativ hohen 2-Mercaptoacetat-Dosis erfasst wurde [109], testeten wir nunmehr den Effekt von 2-Mercaptoacetat in niedrigen Dosen auf die kumulative Futteraufnahme und das Verzehrmuster von Zwergziegen bei ad libitum-Fütterung mit einem Alleinfutter.

4.3.2 Versuchsplan

Am Beginn der Dunkelphase erhielten 6 Zwergziegen jeweils eine autoklavierte Lösung von 2-Mercaptoacetat (0,154 mol/l) oder ein entsprechendes Volumen physiologischer NaCl-Lösung intraperitoneal injiziert. Am nächsten Tag wurde die Behandlung der Ziegen jeweils vertauscht. Auf diese Weise wurden 5 Dosierungen von 2-Mercaptoacetat (450, 225, 150, 100 und 50 $\mu\text{mol/kg KG}^{0,75}$) im Abstand von jeweils ca. 1 Woche getestet.

4.3.3 Ergebnisse

In Abbildung 8 und Tabelle 9 ist der Einfluss der unterschiedlichen 2-Mercaptoacetat-Dosierungen auf die kumulative Futteraufnahme (Abb. 8) und das Verzehrsmuster (Tab. 9) der Zwergziegen dargestellt. In Abbildung 8 entsprechen dabei die Werte der Kontrollgruppe (NaCl) jeweils dem Mittelwert aller Versuchsdurchgänge. 450, 225, 150 und 100 $\mu\text{mol/kg KG}^{0,75}$ 2-Mercaptoacetat führten innerhalb der ersten zwölf Stunden nach der Injektion zu einer signifikanten Verzehrdepression (Abb. 8). Bei 450 $\mu\text{mol/kg KG}^{0,75}$ 2-Mercaptoacetat war der Effekt am stärksten, bei 225, 150 und 100 $\mu\text{mol/kg KG}^{0,75}$ war keine Dosisabhängigkeit der Verzehrdepression feststellbar (Abb. 8). 50 $\mu\text{mol/kg KG}^{0,75}$ 2-Mercaptoacetat hatten keinen Einfluss auf den Verzehr (Abb. 8). Die Verzehrdepression nach 2-Mercaptoacetat-Injektion kam durch eine verlängerte Latenzzeit und durch kleinere Mahlzeiten zustande. Die betreffenden Unterschiede waren jedoch nur bei der höchsten Dosierung (450 $\mu\text{mol/kg KG}^{0,75}$) von 2-Mercaptoacetat signifikant (Tab. 9).

4.3.4 Besprechung der Ergebnisse

An der nach 2-Mercaptoacetat-Injektionen (450 bis 100 $\mu\text{mol/kg KG}^{0,75}$) auftretenden Verzehrdepression könnte die schon von Scherrer nach 2-Mercaptoacetat-Injektionen nachgewiesene Verringerung der Pansenmotorik [109] ursächlich beteiligt sein, da eine Hemmung der Pansenmotorik, die auch in unseren Experimenten auskultatorisch feststellbar war, im allgemeinen mit einer Verzehrdepression einhergeht [59,100]. Der Hemmeffekt von 2-Mercaptoacetat auf die Pansenmotorik könnte auch die lange Latenzzeit bis zur Aufnahme der ersten Mahlzeit nach 2-Mercaptoacetat-Injektion (450 bis 100 $\mu\text{mol/kg KG}^{0,75}$) erklären. Da 2-Mercaptoacetat bei Ratten eine Geschmacksaversion induziert (unveröffentlichte Ergebnisse), könnte die verminderte Mahlzeitengröße nach 2-Mercaptoacetat-Injektion zudem Ausdruck

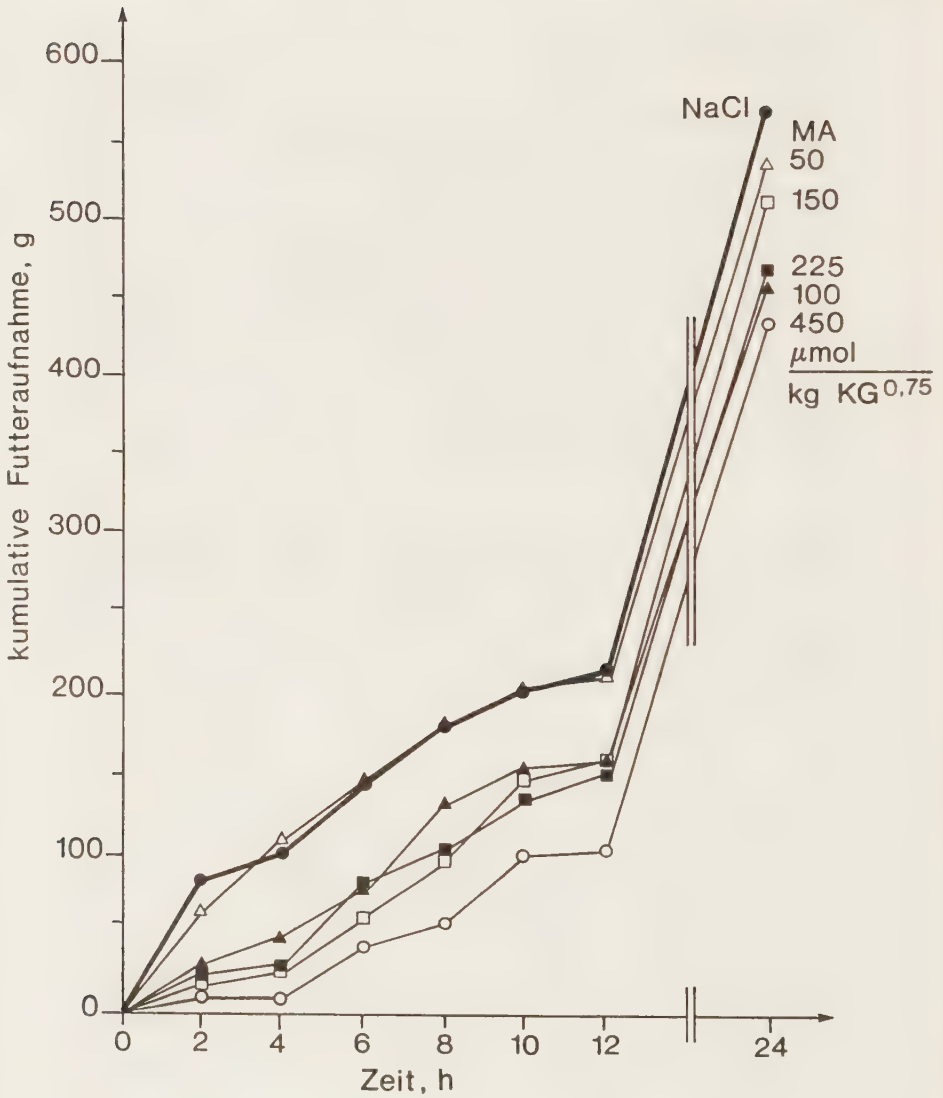


Abb. 8 Kumulative Futteraufnahme von Zwergziegen nach intraperitonealer Injektion von 2-Mercaptoacetat-(MA) oder NaCl-Lösung

Tab. 9

Verzehrmuster von Zwergziegen nach Injektion von
2-Mercaptoacetat- (MA) oder NaCl-Lösung

		D u n k e l p h a s e				
Dosis ($\mu\text{mol/kg KG}^{0,75}$)		450	225	150	100	50
Mahlzeiten- grösse (g)	MA NaCl	25 $\pm$ 8* 60 $\pm$ 19	37 $\pm$ 8 58 $\pm$ 19	47 $\pm$ 14 56 $\pm$ 16	44 $\pm$ 11 61 $\pm$ 21	51 $\pm$ 18 47 $\pm$ 16
Mahlzeiten- dauer (min)	MA NaCl	14 $\pm$ 7 21 $\pm$ 13	17 $\pm$ 7 25 $\pm$ 11	18 $\pm$ 6 17 $\pm$ 5	21 $\pm$ 8 29 $\pm$ 11	13 $\pm$ 5 12 $\pm$ 5
Mahlzeiten- intervall (min)	MA NaCl	102 $\pm$ 32 158 $\pm$ 37	106 $\pm$ 36 127 $\pm$ 36	142 $\pm$ 30 134 $\pm$ 34	99 $\pm$ 21 141 $\pm$ 35	148 $\pm$ 44 191 $\pm$ 50
Latenz- zeit (min)	MA NaCl	289 $\pm$ 58* 71 $\pm$ 50	155 $\pm$ 66 51 $\pm$ 30	200 $\pm$ 67 38 $\pm$ 31	178 $\pm$ 81 30 $\pm$ 15	44 $\pm$ 32 43 $\pm$ 28
0-12 Stunden Futterraufnahme (Dunkelphase) (g)	MA NaCl	71 $\pm$ 22* 215 $\pm$ 27	151 $\pm$ 22* 226 $\pm$ 43	157 $\pm$ 25 228 $\pm$ 43	156 $\pm$ 28* 228 $\pm$ 29	210 $\pm$ 36 163 $\pm$ 20
12-24 Stunden Futterraufnahme (Hellphase) (g)	MA NaCl	362 $\pm$ 58 394 $\pm$ 35	317 $\pm$ 44* 382 $\pm$ 60	353 $\pm$ 33 408 $\pm$ 39	301 $\pm$ 42 314 $\pm$ 28	325 $\pm$ 31 317 $\pm$ 27

* "MA" signifikant verschieden von "NaCl"

einer erlernten Geschmacksaversion sein. Die durch eine Geschmacksaversion bedingte Verzehrsdepression geht nämlich im allgemeinen mit verkleinerten Mahlzeiten einher [60]. In unseren Experimenten wurde der Einfluss von 2-Mercaptoacetat auf die Plasmakonzentration von freien Fettsäuren und Ketonkörpern nicht untersucht. In Scherrer's Experiment [109] führten 450 $\mu\text{mol/kg KG}^{0,75}$ 2-Mercaptoacetat jedoch zu einer Zunahme der freien Fettsäuren und zu einer Abnahme der Ketonkörper im Plasma und damit offenbar zu

einer Hemmung der Fettsäuren-Oxidation. Insgesamt gelang es in den beschriebenen Experimenten jedoch nicht, den Verzehr bei Zwergziegen durch eine Hemmung der Fettsäuren-Oxidation mittels 2-Mercaptoacetat zu stimulieren.

4.4 Versuche mit D-(-)-3-Hydroxybutyrat

4.4.1 Einleitung

Kennzeichnend für die Ketose des Wiederkäuers sind erhöhte Plasma-ketonkörperspiegel und eine verminderte Nahrungsaufnahme. Dabei ist zunächst die Aufnahme von Kraftfutter und erst später auch die Aufnahme von Heu reduziert [2,75,100]. D-(-)-3-Hydroxybutyrat führt bei Ratten [58,65] und Zwergziegen [109] nach parenteraler Applikation zu einer Verzehrsdepression. Bei den Ziegen wurde diesbezüglich allerdings nur die Kraftfutteraufnahme gemessen. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die nach D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Applikation verminderte Kraftfutteraufnahme durch eine vermehrte Heuaufnahme kompensiert wurde [109]. Da in den früheren Experimenten [109] der Kraftfutterverzehr bei Zwergziegen nach subcutaner Injektion von D-(-)-3-Hydroxybutyrat gemessen wurde, testeten wir zunächst, ob D-(-)-3-Hydroxybutyrat die Kraftfutteraufnahme auch nach intravenöser Infusion reduziert. In einem zweiten Versuch wurde dann bei ad libitum-Fütterung von Heu und Kraftfutter für beide Futtermittel getrennt sowohl die kumulative Futteraufnahme als auch das Verzehrsmuster nach Infusion von D-(-)-3-Hydroxybutyrat beziehungsweise Kontrollösung erfasst.

4.4.2 Versuchsplan

Beide Versuche wurden mit jeweils 6 Zwergziegen durchgeführt. In Versuch 4a wurden die Ziegen in einer Gruppe gehalten. Zur Fütterung wurde jede in einen eigenen Stand verbracht, damit der Verzehr

von Kraftfutter, das in zwei Mahlzeiten pro Tag bis zur Sättigung angeboten wurde (siehe Kapitel 3.2), gewogen werden konnte. Zusätzlich stand Heu ad libitum zur Verfügung. Am Tage vor Versuchsbeginn wurde den Ziegen jeweils ein Dauerkatheter in die Vena jugularis eingesetzt (siehe Kapitel 3.3). Jede Ziege erhielt zwei Kontrollinfusionen von NaCl-Lösung (3 mol/l) und eine Infusion von D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Lösung (3 mol/l) jeweils 30 Minuten vor der Morgenfütterung. Die Dosis von 10 mmol/kg KG^{0,75} wurde mit einer Infusionsrate von 6 mmol/min infundiert. Blutproben wurden unmittelbar vor der Infusion, nach der Fütterung morgens und abends sowie nach der Morgenfütterung der folgenden zwei Tage genommen. Bestimmt wurden die Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren, D-(-)-3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat. Die Tabelle 10 zeigt das Infusionsschema.

Tab. 10

Infusionsschema zu Versuch 4a (D-(-)-3-Hydroxybutyrat=DHB)

Tag Ziege-Nr.	1	6	9	42	45	48	57	64	71
1	DHB	NaCl	NaCl	--	--	--	--	--	--
2	NaCl	DHB	NaCl	--	--	--	--	--	--
3	--	--	--	DHB	NaCl	NaCl	--	--	--
4	NaCl	NaCl	DHB	--	--	--	--	--	--
5	--	--	--	--	--	--	DHB	NaCl	NaCl
6	--	--	--	--	--	--	NaCl	DHB	NaCl

Versuch 4b wurde in dem, wie in Kapitel 3.2 ("Verzehrmustermessung") beschriebenen, modifizierten Stall durchgeführt. Das Heu wurde gehäckselt, damit die Tiere weniger davon verstreuten. Am Beginn der Hellphase wurde den Ziegen 10 mmol/kg KG^{0,75} einer D-(-)-3-Hydroxybutyrat- beziehungsweise NaCl-Lösung (jeweils 3 mol/l) infundiert (Infusionsrate 6 mmol/min) (Infusionsschema Tab. 11). Die Katheter wurden unmittelbar nach der Infusion entfernt.

Tab. 11

Infusionsschema zu Versuch 4b (D-(-)-3-Hydroxybutyrat=DHB)

Tag Ziege-Nr.	1	8	22	32
1	DHB	NaCl	--	--
2	NaCl	DHB	--	--
3	NaCl	DHB	--	--
4	DHB	NaCl	--	--
5	--	--	NaCl	DHB
6	--	--	DHB	NaCl

4.4.3 Ergebnisse

In Versuch 4a führte die Infusion von D-(-)-3-Hydroxybutyrat während der folgenden Mahlzeit zu einer signifikanten Verzehrsdepression (Abb. 9). Die Plasmaspiegel der freien Fettsäuren waren eine Stunde nach D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Infusion signifikant erniedrigt (Abb. 10), während die Plasmaspiegel von D-(-)-3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat signifikant erhöht waren (Abb. 11). Bemerkenswert ist,

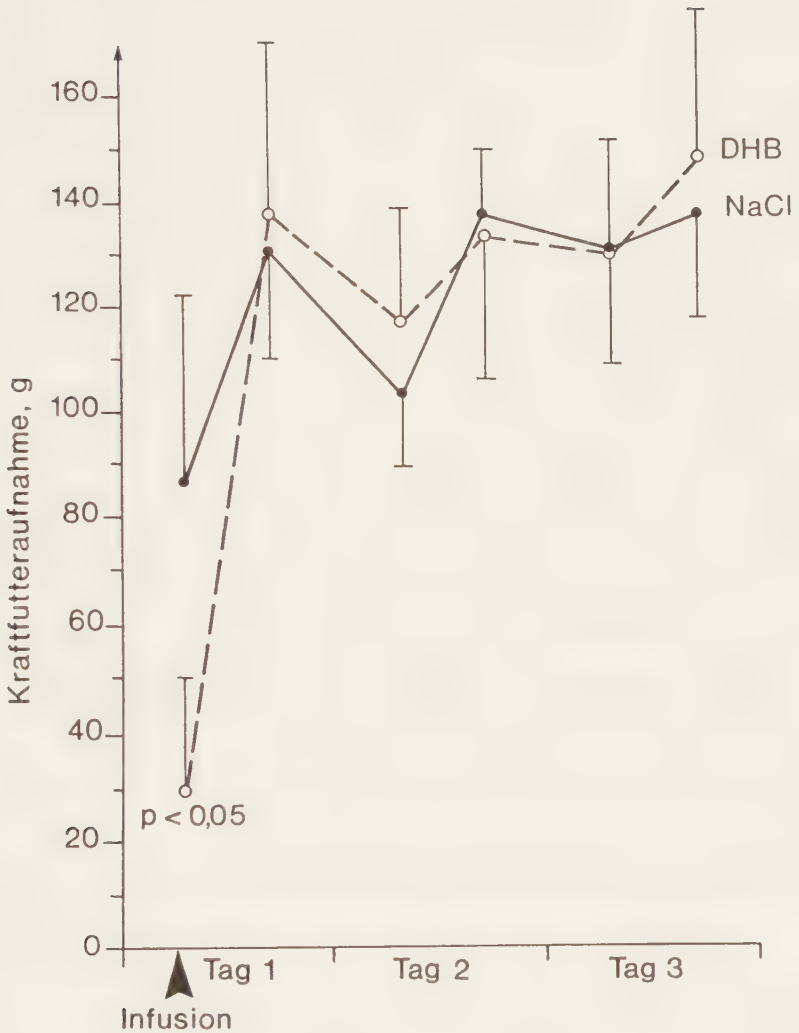


Abb. 9 Kraftfutteraufnahme von Zwergziegen nach intra-
venöser Infusion von D-(-)-3-Hydroxybutyrat- (DHB)
oder NaCl-Lösung bei 2 Kraftfuttermahlzeiten täglich
und Heu ad libitum

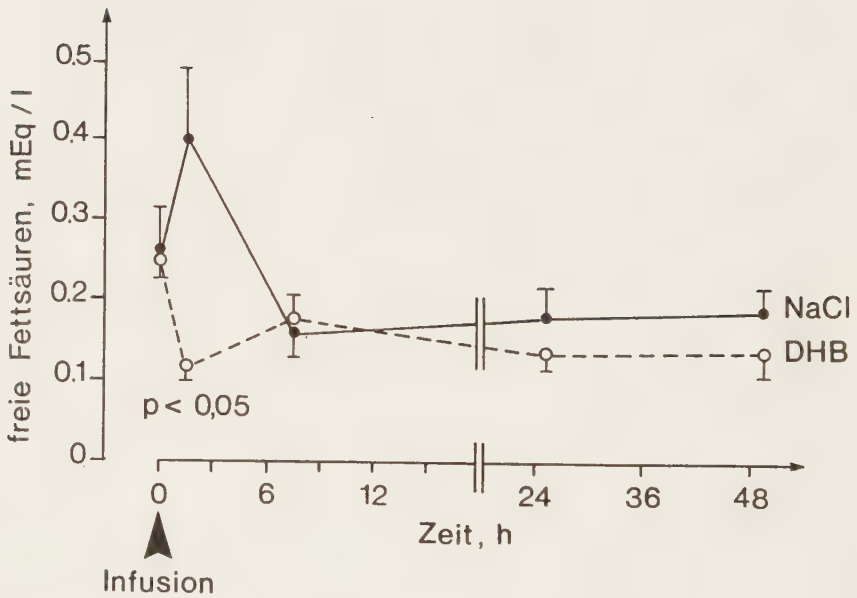


Abb. 10 Plasmakonzentration der freien Fettsäuren nach intravenöser Infusion von D-(-)-3-Hydroxybutyrat- (DHB) oder NaCl-Lösung bei 2 Kraftfuttermahlzeiten täglich und Heu ad libitum

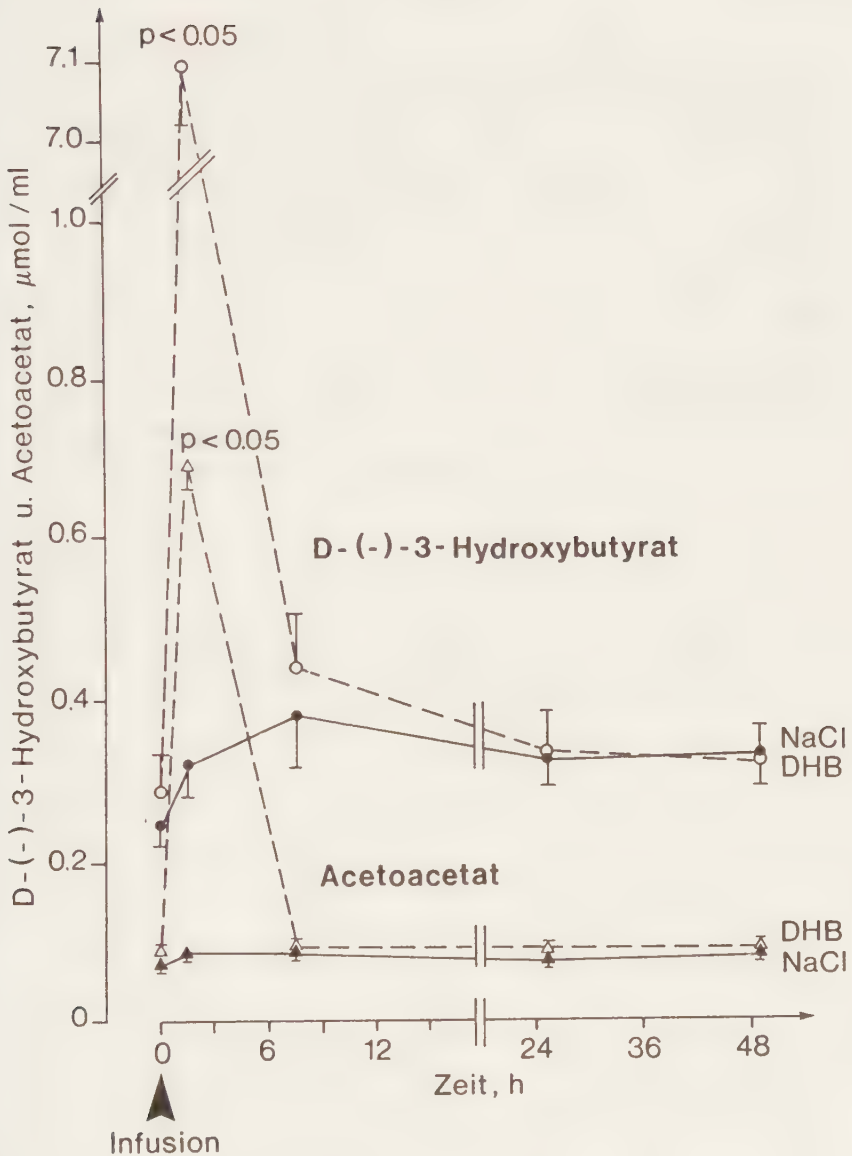


Abb. 11 Plasmakonzentrationen von D-(-)-3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat nach intravenöser Infusion von D-(-)-3-Hydroxybutyrat- (DHB) oder NaCl-Lösung bei 2 Kraftfuttermahlzeiten täglich und Heu ad libitum

dass die Plasmakonzentrationen der genannten Metabolite schon am Nachmittag wieder im Normalbereich lagen.

Bei ad libitum-Fütterung von Heu und Kraftfutter in Versuch 4b schien D-(-)-3-Hydroxybutyrat die Kraftfutteraufnahme ebenfalls zu reduzieren (Abb. 12). Immerhin 5 der 6 Zwergziegen frassen nach D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Infusion weniger Kraftfutter als nach NaCl-Infusion. Die Differenz der Gruppenmittelwerte war jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant. Auf die Heuaufnahme hatte die D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Infusion keinen Einfluss (Abb. 13). Sowohl bei der Heu- als auch bei der Kraftfutteraufnahme hatte D-(-)-3-Hydroxybutyrat keinen signifikanten Effekt auf das Verzehrs-
muster (Tab. 12).

Tab. 12

Verzehrmuster von Zwergziegen nach Injektion von D-(-)-3-Hydroxybutyrat- (DHB) oder NaCl-Lösung bei ad libitum-Fütterung von gehäckseltem Heu und Kraftfutter (KF)

	Futter	H e l l p h a s e	
		DHB-Inj.	NaCl-Inj.
Anzahl Mahlzeiten	KF	6± 1	8,5±1
	Heu	7± 1	6,5±1
Mahlzeitengröße (g)	KF	19± 7	22± 5
	Heu	26± 2	27± 4
Mahlzeitendauer (min)	KF	7± 1	12± 3
	Heu	30± 4	27± 4
Mahlzeitenintervall (min)	KF	69±11	73±14
	Heu	61± 5	79±14
Latenzzeit (min)	KF	185±44	86±17
	Heu	86±49	51±10

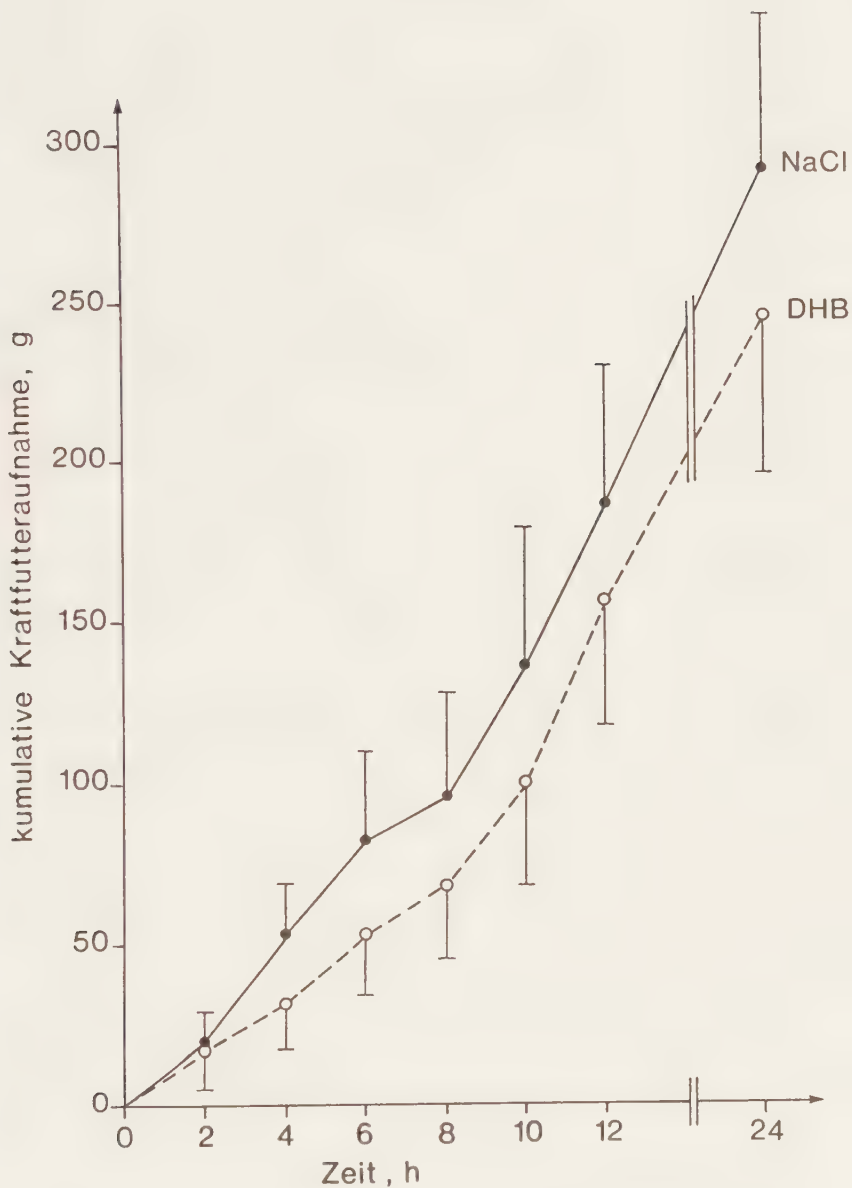


Abb. 12 Kumulative Kraftfutteraufnahme von Zwergziegen nach intravenöser Infusion von D-(-)-3-Hydroxybutyrat-(DHB) oder NaCl-Lösung bei ad libitum-Fütterung von Heu und Kraftfutter

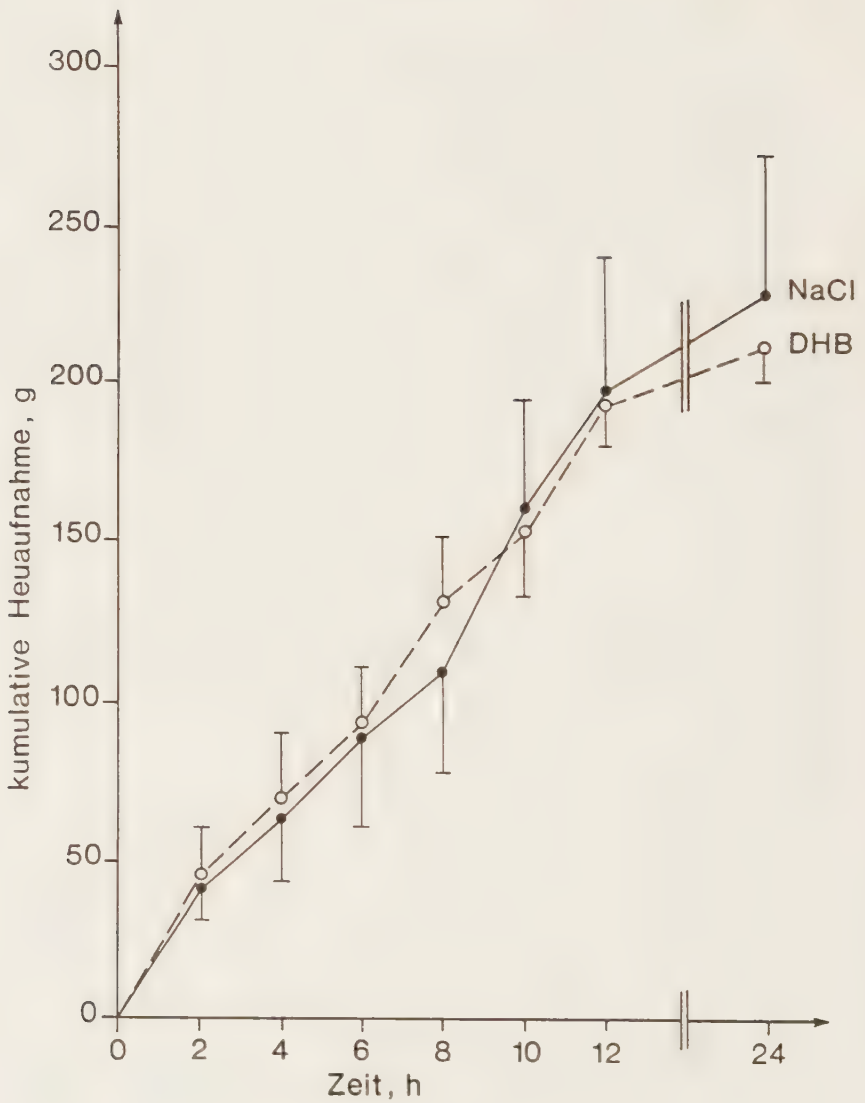


Abb. 13 Kumulative Heuaufnahme von Zwergziegen nach intra-venöser Infusion von D-(-)-3-Hydroxybutyrat- (DHB) oder NaCl-Lösung bei ad libitum-Fütterung von Heu und Kraftfutter

4.4.4 Besprechung der Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen, dass D-(-)-3-Hydroxybutyrat nach intravenöser Infusion bei zwei Kraftfuttermahlzeiten pro Tag und Heu ad libitum die Aufnahme von Kraftfutter reduziert. In früheren Experimenten reduzierte D-(-)-3-Hydroxybutyrat die Kraftfutteraufnahme unter den gleichen Bedingungen auch nach subcutaner Injektion [109]. Eine Reduktion der Kraftfutteraufnahme nach D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Infusion scheint auch bei ad libitum-Fütterung von Heu und Kraftfutter aufzutreten. Die verminderte Kraftfutteraufnahme wird dabei nicht durch eine vermehrte Heuaufnahme kompensiert. Bei intravenöser Applikation trat der verzehrsreduzierende Effekt von D-(-)-3-Hydroxybutyrat unmittelbar nach der Infusion auf. Demgegenüber kam es nach subcutaner Injektion erst nach 7 bis 24 Stunden zu einer Verzehrsdepression [109]. Sowohl die Plasmaspiegel von D-(-)-3-Hydroxybutyrat als auch von Acetoacetat waren nach intravenöser D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Infusion erhöht. Dieser Anstieg war zeitlich mit der Verzehrsdepression korreliert. Die erhöhten Acetoacetatspiegel sind für die Verzehrsdepression wahrscheinlich nicht verantwortlich, da auch nach subcutaner Injektion von D-(-)-3-Hydroxybutyrat eine Verzehrsdepression auftrat, ohne dass die Acetoacetatspiegel erhöht waren [109]. Die erhöhten Acetoacetatspiegel zeigen, dass das infundierte D-(-)-3-Hydroxybutyrat schnell metabolisiert wurde. Wie bei Ratten [58,65] könnte demnach auch bei Ziegen die Oxidation von D-(-)-3-Hydroxybutyrat zu Acetoacetat ein Feedback-Signal auslösen. Fraglich bleibt die physiologische Relevanz des Sättigungseffektes von D-(-)-3-Hydroxybutyrat. Die Plasmaspiegel von D-(-)-3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat waren nach der Infusion extrem hoch. Selbst bei der Ketose werden nicht so hohe Ketonkörperspiegel erreicht [110].

In Versuch 4b frassen 5 von 6 Zwergziegen nach D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Infusion weniger Kraftfutter als nach NaCl-Infusion. Dies stimmt mit Praxisbeobachtungen überein, wonach bei der Ketose zunächst die Kraftfutteraufnahme reduziert ist. Der Abfall des Plasmaspiegels der freien Fettsäuren nach D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Infusion könnte durch den antilipolytischen Effekt der Ketonkörper bedingt sein [99]. Die Erhöhung des Plasmaspiegels der freien Fettsäuren nach NaCl-Infusion war nicht signifikant.

Kapitel V

DISKUSSION

Das Verzehrsverhalten wurde schon bei verschiedenen Spezies untersucht [4,8,32,44,47,51,94,96,104]. Die überwiegende Zahl der betreffenden Arbeiten wurde an Monogastriern, insbesondere an der Ratte [70,72,86,97], durchgeführt. Untersuchungen zum Verzehrsverhalten von Wiederkäuern existieren demgegenüber nur wenige [7,8,27,116]. In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals das Verzehrsverhalten von Ziegen (Zwergziegen) charakterisiert. Dabei zeigte sich, dass Zwergziegen bei ad libitum-Fütterung mit einem Alleinfutter etwa 2/3 der Nahrung tagsüber und 1/3 nachts aufnehmen (Tab. 4). In Untersuchungen an Stieren wurde eine ähnliche Verteilung gefunden [90,91,92]. Eine circadiane Abhängigkeit zeigte sich auch bei den Korrelationen zwischen der Grösse einzelner Mahlzeiten und der Dauer der Intervalle zwischen denselben. In der Dunkelphase fanden wir eine signifikante positive Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des folgenden Intervalls, die signifikant grösser war als in der Hellphase (Tab. 5.II.). In der Hellphase dagegen überwog eher eine positive Korrelation zwischen Dauer des vorangehenden Intervalls und Mahlzeitengrösse. Ziegen scheinen demnach in der Dunkelphase dann zu fressen zu beginnen, wenn ihr "Energievorrat" beziehungsweise die Intensität bestimmter Signale, die ihn widerspiegeln, unter einen bestimmten Schwellenwert sinkt. Nachts lösen also offenbar vor allem interne Stimuli den Beginn einer Mahlzeit aus. Tagsüber dagegen sind vermutlich wegen der höheren Vigilanz eher externe Stimuli (Umweltreize) für das Auslösen einer Mahlzeit verantwortlich. Dann jedoch scheinen Ziegen zu fressen, bis ein bestimmter Sättigungsgrad

erreicht ist. Dies könnte beispielsweise bedeuten, dass sie fressen, bis der Pansen zu einem bestimmten Grad gefüllt ist. Die Ergebnisse zeigen somit, dass auch beim Wiederkäuer Korrelationen zwischen der Grösse einzelner Mahlzeiten und der Dauer der Intervalle zwischen denselben existieren und dass diese Korrelationen circadianen Veränderungen unterliegen. Generell zeigt das Auftreten der betreffenden Korrelationen, dass die Nahrungsaufnahme auch beim Wiederkäuer kurzfristig reguliert wird.

Eine positive Korrelation zwischen der Dauer des vorangehenden Mahlzeitenintervalls und der Mahlzeitengrösse wurde insbesondere beim Mensch beschrieben [31,32]. De Castro führte dies jedoch darauf zurück, dass dem Menschen durch die Lebensumstände ein bestimmter Essrhythmus aufgezwungen wird, so dass der Verzehr nur noch durch Veränderung der Mahlzeitengrösse an einen veränderten Energiebedarf angepasst werden kann. Die Mahlzeitengrösse soll dann durch den Energiestatus bestimmt werden. Bei vollständiger Isolation von der Umwelt und absolut freien Verzehrsbedingungen verschwindet beim Menschen die Korrelation zwischen Dauer des vorangehenden Intervalls und Mahlzeitengrösse und es ergibt sich dann eine Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des folgenden Intervalls [16].

Wie bereits erwähnt, ist bei Ziegen die Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des folgenden Intervalls in der Ruhephase (=Dunkelphase) grösser als in der aktiven Phase, in der keine signifikante Korrelation gefunden wurde. Dies könnte auch darauf zurückzuführen sein, dass bei den Ziegen nachts die Mahlzeiten grösser sind als tagsüber (Tab. 4). Zumindest bei Ratten ist nämlich die Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des folgenden Intervalls bei grossen Mahlzeiten stärker ausgeprägt als bei kleinen [73]. Gegen einen derartigen Zusammenhang spricht, dass die Mahlzei-

tengrößen im Verlaufe der Dunkelphase bei den Ziegen zwar abnehmen, die Stärke der Korrelation zwischen Mahlzeitengröße und Dauer des folgenden Intervalls jedoch nicht. Bei der grössten (= ersten) Mahlzeit in der Dunkelphase trat sogar die kleinste Korrelation auf. Die höheren Korrelationen nachts sind somit, wie bereits erwähnt, eher darauf zurückzuführen, dass in der Ruhephase interne Stimuli die Aufnahme einer Mahlzeit auslösen.

Der Quotient aus Mahlzeitengröße und Dauer des der Mahlzeit folgenden Intervalls war in der Nacht kleiner als tagsüber und nahm bei den Ziegen im Verlaufe der Nacht weiter ab. Wie bereits erwähnt (Kapitel 4.1.4) könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass bei Ziegen die Mobilisierung und Metabolisierung von Energiereserven im Verlaufe der Nacht ansteigt. Diese Annahme passt auch zu dem von anderen Autoren [19] für laktierende Kühe beschriebenen Verlauf der Plasmaspiegel von freien Fettsäuren und Acetoacetat. Blum et. al. zeigten nämlich, dass bei Kühen im Verlaufe der Nacht der Plasmaspiegel der freien Fettsäuren ansteigt [19]. Eine gesteigerte Mobilisation von Körperfett ist nach Le Magnen die Ursache für die verminderte Nahrungsaufnahme von Ratten in der Ruhephase (=Hellphase) [66,69]. Nach den obigen Ausführungen könnten auch bei Ziegen metabolische Signale, die durch einen gesteigerten Fettabbau aktiviert werden, für den geringen Verzehr in der Dunkelphase verantwortlich sein. Wenn dies zutrifft, dann beeinflussen die betreffenden Signale offenbar ausschliesslich die Mahlzeitenfrequenz, weil die nächtliche Hypophagie ausschliesslich auf einer Verminderung der Mahlzeitenfrequenz beruht. Neueste Untersuchungen an Ratten erbrachten, dass die Fettsäuren-Oxidation primär die Mahlzeitenfrequenz reguliert [62]. Da die Aufnahme von Rauhfutter und Kraftfutter beim Wiederkäuer offenbar über verschiedene Mechanismen reguliert wird [15], wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals das Verzehrsmuster bei einer gleich-

zeitigen ad libitum-Fütterung von Heu und Kraftfutter registriert. Das Verzehrsverhalten der Ziegen zeigte auch bei Heu- und Kraftfutterfütterung eine ausgeprägte circadiane Rhythmik, die für die Kraftfutteraufnahme ähnlich war wie bei Alleinfütterung. Heu dagegen wurde in der Dunkelphase praktisch keines mehr verzehrt. Kraftfutter wurde demnach in der Dunkelphase deutlich bevorzugt. Wie bereits erwähnt (siehe oben), deutet die Analyse des Verzehrsmusters bei ad libitum-Fütterung mit einem Alleinfutter darauf hin, dass in der Dunkelphase bei Ziegen vorwiegend energetische Faktoren für die Regulation der Nahrungsaufnahme verantwortlich sind. Es scheint daher "vernünftig", dass in der Nacht Futter mit hohem Energiegehalt bevorzugt wird. Insgesamt war festzustellen, dass tagsüber Heu- und Kraftfuttermahlzeiten zeitlich eng korreliert waren. Wenn man die Mahlzeitengrößen für Heu und Kraftfutter addiert, ergibt sich interessanterweise eine ähnliche "Gesamt-Mahlzeitengröße" wie bei Alleinfütterung. Um auch bei Fütterung mit Heu und Kraftfutter Korrelationen zwischen Mahlzeitparametern berechnen zu können, sind weitere Untersuchungen nötig.

In weiteren Experimenten wurde der Einfluss der langkettigen freien Fettsäuren und deren Oxidation sowie der Einfluss von D-(-)-3-Hydroxybutyrat auf die Nahrungsaufnahme untersucht. Die Ergebnisse der Versuche 2 mit dem Heparinoid Na-Pentosanpolysulfat, welches über die Freisetzung der Lipoproteinlipase zu einer vermehrten Hydrolyse der im Blut zirkulierenden Triglyceride und damit zu einem Anstieg der Plasmakonzentration der freien Fettsäuren führt, deuten darauf hin, dass erhöhte Plasmaspiegel der freien Fettsäuren beim Wiederkäuer den Verzehr reduzieren. Auch bei Ratten führte die Injektion von Na-Pentosanpolysulfat in früheren Experimenten zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von freien Fettsäuren und einer verminderten Futteraufnahme [63]. Unsere Resultate stimmen im

Prinzip auch mit an Schafen erhobenen Befunden überein. Heparin-Injektionen führten beim Schaf zu einem initialen Anstieg der freien Fettsäuren und einer Verzehrsdepression [111]. Die Autoren der betreffenden Arbeit vermuteten jedoch, dass die Verzehrsdepression durch den nach dem initialen Anstieg der Plasmafettsäurenkonzentration beobachteten Abfall der Fettsäurenkonzentration bedingt war [111]. Gegen diese Interpretation spricht allerdings, dass auch die Infusion von Fettsäure-Albumin-Komplexen beim Schaf den Verzehr reduzierte [115]. Alle in diesem Zusammenhang genannten Befunde sprechen somit eher dafür, dass langkettige freie Fettsäuren beim Wiederkäuer ein Feedback-Signal auslösen.

Die Injektion von 2-Mercaptoacetat, das die β -Oxidation der Fettsäuren hemmt, führte wie schon in vorangegangenen Experimenten (2 Kraftfuttermahlzeiten täglich, Heu ad libitum) [109], auch unter unseren Bedingungen (ad libitum-Fütterung eines Alleinfutters, Injektion am Beginn der Dunkelphase) bei Ziegen zu keiner Verzehrssteigerung. Dies spricht auf den ersten Blick gegen die Annahme, dass die Oxidation von Fettsäuren bei Ziegen ähnlich wie bei Ratten [107] ein Feedback-Signal auslöst. Weil in unseren Experimenten jedoch die Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren und Ketonkörpern nach Injektion von 2-Mercaptoacetat nicht gemessen wurden, bleibt es allerdings fraglich, ob der bei höherer 2-Mercaptoacetat-Dosis von Scherrer [109] beobachtete hemmende Effekt von 2-Mercaptoacetat auf die Pansenmotorik und der hemmende Effekt von 2-Mercaptoacetat auf die Fettsäuren-Oxidation unabhängig voneinander untersucht werden können.

Dass hohe Plasmaspiegel der freien Fettsäuren Sättigung auslösen, steht in scheinbarem Widerspruch zu den hohen Plasmaspiegeln der freien Fettsäuren bei fastenden und damit hungrigen Individuen. Die Mobilisierung endogener Energiereserven im Fastenzustand ist jedoch

ein Mechanismus zur Kompensation der fehlenden exogenen Energie (=Nahrung). Ohne die erhöhten Plasmafettsäurenspiegel und die damit verbundene erhöhte Fettsäuren-Oxidation wären fastende Individuen vermutlich noch hungriger. Tatsächlich scheint bei Nahrungsentzug der Hunger abzunehmen, sobald die Fettmobilisation und damit die Fettsäuren-Oxidation voll aktiviert ist [18].

Langkettige freie Fettsäuren spielen beim Wiederkäuer infolge des relativ geringen Fettgehaltes des Futters physiologischerweise für die Regulation des Energiegleichgewichtes wohl eher eine geringe Rolle. In pathologischen Situationen, wie zum Beispiel bei der Ketose, könnten erhöhte Plasmaspiegel der freien Fettsäuren und deren gesteigerte Oxidation jedoch zur dabei auftretenden Verzehrsdepression beitragen. Insgesamt konnte in den vorliegenden Experimenten allerdings der definitive Beweis für eine Beteiligung der freien Fettsäuren beziehungsweise deren Oxidation an der postabsorptiven Regulation der Nahrungsaufnahme beim Wiederkäuer nicht erbracht werden.

D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Infusionen führten auch in unseren Experimenten, wie schon in einer früheren Arbeit [109], zu einer verminderten Kraftfutteraufnahme. Dies könnte bedeuten, dass metabolische Signale vor allem die Aufnahme von Futter mit hohem Energiegehalt regulieren. Wie bereits erwähnt, könnte der verzehrsreduzierende Effekt von D-(-)-3-Hydroxybutyrat nach unseren Ergebnissen durch die Oxidation des applizierten D-(-)-3-Hydroxybutyrates zu Acetoacetat bedingt sein. Die Verzehrsdepression nach D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Infusion war grösser als in Anbetracht der in Form von D-(-)-3-Hydroxybutyrat infundierten Energie zu erwarten gewesen wäre. Dies könnte bedeuten, dass das betreffende "Feedback-Signal" durch die kurzfristige Steigerung der Metabolisierungsrate von D-(-)-3-Hydroxybutyrat ausgelöst wird. Auch in Versuchen mit Ratten reduzierten nämlich parenteral applizierte Metabolite

den Verzehr beispielsweise nur dann energetisch überproportional, wenn die applizierten Metabolite durch mitochondriale Enzyme besonders rasch oxidiert wurden [55].

Die Verzehrsdepression nach D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Infusion ist beim Wiederkäuer auch insofern interessant, als der grösste Teil des im Plasma zirkulierenden D-(-)-3-Hydroxybutyrates im Pansenepithel aus Butyrat gebildet wird (=ruminale Ketogenese). In der Leber wird dieses D-(-)-3-Hydroxybutyrat durch die D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase teilweise zu Acetoacetat oxidiert. Es sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig, um zu klären, ob daraus ein physiologisches "Feedback-Signal" resultiert.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst das Verzehrsmuster von Zwergziegen mit einer eigens dafür entwickelten computergesteuerten Anlage registriert und analysiert.

In weiteren Experimenten wurden mögliche Zusammenhänge zwischen Fettstoffwechsel und Regulation der Nahrungsaufnahme beim Wiederkäuer untersucht. Dazu wurde der Einfluss des Heparinoids Na-Pentosanpolysulfat, das zu einer vermehrten Hydrolyse der Triglyceride im Blut führt, sowie der Einfluss von 2-Mercaptoacetat, einem Inhibitor der β -Oxidation der Fettsäuren, auf den Verzehr von Zwergziegen untersucht. Gemessen wurde dabei auch der Effekt von Na-Pentosanpolysulfat auf die Plasmaspiegel von freien Fettsäuren, D-(-)-3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat. Des weiteren wurde der Einfluss von D-(-)-3-Hydroxybutyrat auf den Verzehr und die Plasmaspiegel der freien Fettsäuren, D-(-)-3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat untersucht.

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

1. Zwergziegen frassen bei ad libitum-Fütterung mit einem Alleinfutter etwa 12 Mahlzeiten pro 24 h. Dabei wurden 8 bis 9 Mahlzeiten tagsüber (entspricht etwa 65% der gesamten täglichen Futteraufnahme) und 3 bis 4 Mahlzeiten nachts aufgenommen. In der Nacht waren die Mahlzeiten rund 1,3 grösser als tagsüber. Nachts war die Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des folgenden Intervalls stärker als tagsüber; tagsüber war dagegen die Korrelation zwischen Mahlzeitengrösse und Dauer des vorangehenden Intervalls stärker.

Bei ad libitum-Fütterung von Heu und Kraftfutter wurde tagsüber etwa gleich viel Heu und Kraftfutter, nachts fast nur Kraftfutter gefressen.

2. Na-Pentosanpolysulfat erhöhte nach subcutaner Injektion die Plasmaspiegel der freien Fettsäuren und reduzierte die Futteraufnahme bei Fütterung der Tiere mit einem Alleinfutter.

3. 2-Mercaptoacetat führte nach intraperitonealer Injektion bei Dosen über $100 \mu\text{mol/kg KG}^{0,75}$ zu einer verminderten Aufnahme des Alleinfutters. Bei der höchsten Dosis ($450 \mu\text{mol/kg KG}^{0,75}$) war die Zeit zwischen der Injektion und der Aufnahme der ersten Mahlzeit signifikant verlängert. Die Mahlzeiten waren zudem vorübergehend verkleinert. In allen Dosierungen führte 2-Mercaptoacetat zu einer Reduktion der Pansenmotorik.

4. D-(-)-3-Hydroxybutyrat reduzierte nach intravenöser Infusion die Kraftfutteraufnahme bei Verabreichung von 2 Kraftfutmahlzeiten pro Tag und Heu ad libitum. Nach D-(-)-3-Hydroxybutyrat-Infusion stiegen die Plasmaspiegel der Ketonkörper an, der Plasmaspiegel der gesamten langkettigen freien Fettsäuren sank dagegen.

Die Befunde zeigen, dass die Nahrungsaufnahme beim Wiederkäuer (Ziege) einer ausgeprägten circadianen Rhythmik unterliegt. Wahrscheinlich sind dabei nachts metabolische Faktoren von grösserer Bedeutung als tagsüber.

Die freien Fettsäuren und D-(-)-3-Hydroxybutyrat scheinen bei Zwergziegen bezüglich der Futteraufnahme ein Feedback-Signal auszulösen. Die Frage, ob dabei wie beim Monogastrier die Oxidation dieser Substrate in der Leber der entscheidende Schritt ist, lässt sich auf Grund der erhaltenen Ergebnisse nicht beantworten.

SUMMARY

The first goal of the present work was to analyse the meal patterns of pygmy goats, using a newly developed computerized device. Further experiments addressed the possible relationships between fat metabolism and the control of food intake in ruminants. In this context, the effects of the heparinoid Na-pentosanepolysulfate and of the fatty acid oxidation inhibitor 2-mercaptoacetate on food intake and meal patterns in pygmy goats were investigated. The effect of Na-pentosanepolysulfate on plasma levels of free fatty acids and ketone bodies was also assessed. Finally, the effect of D-(-)-3-hydroxybutyrate on feed intake and plasma levels of free fatty acids and ketone bodies was investigated.

The following results were obtained:

1. Pygmy goats, fed a pelleted diet, consumed about 12 meals per 24 h. Eight to 9 meals (corresponding to about 65% of total daily food intake) occurred during the day and 3 to 4 meals during the night. Meal size was greater during the night than during the day. There was a positive correlation between meal size and duration of the following meal interval, which was stronger during the night than during the day, where meal size was positively correlated to the duration of the preceding meal interval.

When offered hay and concentrate simultaneously, pygmy goats consumed similar amounts of hay and concentrate during the day, but preferred concentrate during the night.

2. Subcutaneously injected Na-pentosanepolysulfate decreased intake of the pelleted diet and increased plasma free fatty acid levels.

3. Intraperitoneally injected 2-mercaptoacetate (100 to 450 $\mu\text{mol/kg BW}^{0,75}$) decreased intake of the pelleted diet at doses above 100 $\mu\text{mol/kg BW}^{0,75}$. The 450 $\mu\text{mol/kg BW}^{0,75}$ dose decreased meal size and shortened the latency to eat. All doses of 2-mercaptoacetate inhibited rumen motility.

4. Intravenously infused D-(-)-3-hydroxybutyrate decreased the intake of concentrate given in 2 meals per day but not hay intake and increased plasma ketone body levels but decreased plasma free fatty acid levels.

The results demonstrate that food intake of ruminants (pygmy goats) follows a circadian cycle. During the night, metabolic factors are probably more important for the regulation of food intake than during the day.

Free fatty acids and D-(-)-3-hydroxybutyrate seem to trigger a feedback-signal related to control of feeding in pygmy goats. Whether this feedback-signal in pygmy goats is derived from the hepatic oxidation of the respective metabolites, as it probably is in rats, remains to be demonstrated.

LITERATURVERZEICHNIS

1. *Adair ER, Miller NE, Booth DA.* Effects of continuous intravenous infusion of nutritive substances on consummatory behavior in the rat.
Comm. Behav. Biol. A2 (1968) 25-37
2. *Andersson L.* Concentrations of blood and milk ketone bodies, blood isopropanol and plasma glucose in dairy cows in relation to the degree of hyperketonaemia and clinical signs.
Zbl. Vet. Med. A31 (1984) 683-693
3. *Anil MH, Forbes JM.* Feeding in sheep during intraportal infusions of short-chain fatty acids and the effect of liver denervation.
J. Physiol. 298 (1980) 407-414
4. *Auffray P, Marcilloux JC.* Analyse de la séquence alimentaire du porc, du sevrage à l'état adult.
Reprod. Nutr. Dévelop. 20 (1980) 1625-1632
5. *Auffray P, Marcilloux JC.* Etude de la séquence alimentaire du porc adulte.
Reprod. Nutr. Dévelop. 23 (1983) 517-524
6. *Baile CA.* Metabolites as feedbacks for control of feed intake and receptor sites in goats and sheep.
Physiol. Behav. 7 (1971) 819-826
7. *Baile CA.* Control of feed intake in ruminants
In: McDonald IW, Warner ACI. (eds) Digestion and metabolism in the ruminant. The University of New England Publishing Unit (1975) 333-350
8. *Baile CA.* Regulation of energy balance and control of food intake.
In: Church DC. (ed) Digestive physiology and nutrition of ruminants. Corvallis (USA): Books (1979) 291-320
9. *Baile CA, McLaughlin C.* Feed intake of goats during volatily fatty acid injections into 4 gastric areas.
J. Dairy Sci. 53 (1970) 1058-1063
10. *Baile CA, Mayer J.* Hypothalamic centres: feedbacks and receptor sites in the short-term control of food intake.
In: Phillipson AT. (ed) Physiology of digestion and metabolism in the ruminant. Newcastle upon Tyne: Oriel Press (1970) 254-263
11. *Baldwin BA, McLaughlin CL, Baile CA.* Abdominal organs in the female rat.
Appl. Animal Ethology 3 (1977) 151-
12. *Bas P.* Détermination enzymatique des acides gras non estérifiés dans le plasma de chèvre.
Ann. Rech. Vét. 15 (1984) 7-16

13. *Bates MW, Mayer J, Nauss S.* Fat metabolism in obesities of different etiologies. Fatty acid turnover.
Am. J. Physiol. 180 (1955) 309-312
14. *Bauché F, Sabourault D, Giudicelli Y, Nordmann J, Nordmann R.* 2-Mercaptoacetate administration depresses β -oxidation pathway through an inhibition of long-chain acyl-CoA dehydrogenase activity.
Biochem. J. 196 (1981) 803-809
15. *Baumgardt BR.* Control of feed intake in regulation of energy balance.
In: Phillipson AT. (ed) Physiology of digestion and metabolism in the ruminant. Newcastle upon Tyne: Oriel Press (1970) 235-253
16. *Bernstein IL, Zimmerman JC, Czeisler CA, Weitzman ED.* Meal patterning in "free-running" humans.
Physiol. Behav. 27 (1981) 621-623
17. *Bines JA, Hart IC, Morant SV.* Endocrine control of energy metabolism in cow: diurnal variations in the concentration of hormones and metabolites in the blood plasma of beef and dairy cows.
Horm. metabol. Res. 15 (1983) 330-334
18. *Björntorp P, Edström S, Kral JG, Lundholm K, Presta E, Walks D, Yang M-U.* Refeeding after fasting in the rat: energy substrate fluxes and replenishment of energy stores.
Am. J. Clin. Nutr. 36 (1982) 450-456
19. *Blum JW, Jans F, Moses W, Fröhli D, Zemp M, Wanner M, Hart IC, Thun R, Keller U.* Twentyfour-hour pattern of blood hormone and metabolite concentrations in high-yielding dairy cows: Effects of feeding low or high amounts of starch or crystalline fat.
Zbl. Vet. Med. A32 (1985) 401-418
20. *Booth DA, Campbell CS.* Relation of fatty acids to feeding behaviour: effects of palmitic acid infusions, lighting variations and pent-4-enoate, insulin or propranolol injection.
Physiol. Behav. 15 (1975) 523-535
21. *Booth DA, Jarman SP.* Inhibition of food intake in the rat following complete absorption of glucose delivered into the stomach, intestine or liver.
J. Physiol. 259 (1976) 501-522
22. *Brown J.* Effects of 2-deoxy-D-glucose on carbohydrate metabolism: review of the literature and studies in the rat.
Metabolism 11 (1962) 1098-1112
23. *Brunaud M, Segal V, Ravold J, Raveux R.* The clearing effect of xylane sulfate polyesters on plasma lipids.
Prog. Biochem. Pharmacol. 3 (1967) 393-402
24. *Campling RC.* Physical regulation of voluntary food intake.
In: Phillipson AT. (ed) Physiology of digestion and metabolism in the ruminant. Newcastle upon Tyne: Oriel Press (1970) 226-234
25. *Carpenter RG, Grossman SP.* Reversible obesity and plasma fat metabolites.
Physiol. Behav. 30 (1983) 51-55

26. *Castonguay TW, Kaiser LL, Stern JS.* Meal Pattern Analysis: Artifacts, Assumptions and Implications. *Brain Res. Bull.* 17 (1986) 439-443
27. *Chase LE, Wangsness PJ, Baumgardt BR.* Feeding behavior of steers fed a complete mixed ration. *J. Dairy Sci.* 59 (1976) 1923-1928
28. *Cohn C, Joseph D.* Influence of body weight and body fat on appetite of "normal" lean and obese rats. *Yale J. Biol. Med.* 34 (1962) 598-607
29. *Davis JD, Wirtshafter D, Asin KE, Brief D.* Sustained intracerebroventricular infusion of brain fuels reduces body weight and food intake in rats. *Science* 212 (1981) 81-82
30. *DeCastro JM.* Meal pattern correlations: facts and artifacts. *Physiol. Behav.* 15 (1975) 13-15
31. *DeCastro JM, Kreitzman SM.* A microregulatory analysis of spontaneous human feeding patterns. *Physiol. Behav.* 35 (1985) 329-335
32. *DeCastro JM, McCormick J, Pedersen M, Kreitzman SN.* Spontaneous human meal patterns are related to preprandial factors regardless of natural environmental constraints. *Physiol. Behav.* 38 (1986) 25-29
33. *DeJong A.* Regulation of food intake in the goat: circulating metabolites and hormones in relation to eating. *Diss. Rijksuniversiteit Groningen* 1981
34. *DeJong A.* The role of metabolites and hormones as feedbacks in the control of food intake in ruminants. In: Milligan LP, Grovum WL, Dobson A. (eds) *Control of digestion and metabolism in ruminants.* Englewood Cliffs: Reston (1986) 459-478
35. *Deutsch JA, Young WG, Kalogeris TJ.* The stomach signals satiety. *Science* 201 (1978) 165-167
36. *Dowden DR, Jacobs DR.* Inhibition of appetite in dairy cattle by certain intermediate metabolites. *Nature* 188 (1960) 148-149
37. *Egli G, Langhans W, Scharrer E.* Selective hepatic vagotomy does not prevent compensatory feeding in response to body weight changes. *J. auton. Nerv. System* 15 (1986) 45-53
38. *Fell BF, Weekes TEC.* Food intake as a mediator of adaption in the ruminal epithellum. In: McDonald IW, Warner ACI. (eds) *Digestion and metabolism in the ruminant.* The University of New England Publishing Unit (1975) 101-118
39. *Geary N, Grötschel H, Petry H, Scharrer E.* Meal patterns and body weight changes during insulin hyperphagia and postinsulin hypophagia. *Behav. Neural. Biol.* 31 (1981) 435-442

40. *Geary N, Grötschel H, Scharrer E.* Blood metabolites and feeding during post-insulin hypophagia.
Am. J. Physiol. 243 (1982) R304-R311
41. *Geary N, Scharrer E, Freudlsperger R, Raab W.* Adaptation to high fat diet and carbohydrate-induced satiety in the rat.
Am. J. Physiol. 237 (1979) R139-R146
42. *Glick Z.* Food intake of rats administered with glycerol.
Physiol. Behav. 25 (1980) 621-626
43. *Grinker J, Strohmayer AJ, Horowitz J, Hirsch J, Leibel RL.* The effect of the metabolite glycerol on food intake and body weight in rats.
Brain Res. Bull. 5 Suppl.4 (1980) 29-35
44. *Hansen BC, Jen K-LC, Kalnasy LW.* Control of food intake and meal patterns in monkeys.
Physiol. Behav. 27 (1981) 803-810
45. *Harris RBS, Martin RJ.* Recovery of body weight from below "set point" in mature female rats.
J. Nutr. 114 (1984) 1143-1150
46. *Himms-Hagen J.* Brown adipose tissue thermogenesis, energy balance, and obesity.
Can. J. Biochem. Cell Biol. 62 (1984) 610-617
47. *Hirsch E.* Some determinants of intake pattern of feeding in the guinea pig.
Physiol. Behav. 11 (1973) 687-704
48. *Houpt TR.* Stimulation of food intake in ruminants by 2-deoxy-D-glucose and insulin.
Am. J. Physiol. 227 (1974) 161-167
49. *Houpt TR, Hance HE.* Stimulation of food intake in the rabbit and rat by inhibition of glucose metabolism with 2-deoxy-D-glucose
J. Comp. Physiol. Psychol. 76 (1971) 395-400
50. *Iggo A, Leek BF.* Sensory receptors in the ruminant stomach and their reflex effects.
In: Phillipson AT. (ed) *Physiology of digestion and metabolism in the ruminant.* Newcastle upon Tyne: Oriel Press (1970) 23-34
51. *Kanarek RB.* Availability and caloric density of the diet as determinants of meal patterns in the cat.
Physiol. Behav. 15 (1975) 611-618
52. *Kanarek RB.* Energetics of meal patterns in rats.
Physiol. Behav. 17 (1976) 395-399
53. *Kennedy GC.* The Role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat.
Proc. Roy. Soc. (Lond.) 140B (1953) 578-592
54. *Langhans W, Damaske U, Scharrer E.* Subcutaneous glycerol injection fails to reduce food intake in rats fed a high protein diet.
Physiol. Behav. 32 (1984) 785-789

55. *Langhans W, Damaske U, Scharrer E.* Different metabolites might reduce food intake by the mitochondrial generation of reducing equivalents.
Appetite 6 (1985) 143-152
56. *Langhans W, Egli G, Scharrer E.* Selective hepatic vagotomy eliminates the hypophagic effect of different metabolites.
J. auton. Nerv. System 13 (1985) 255-262
57. *Langhans W, Egli G, Scharrer E.* Regulation of food intake by hepatic oxidative metabolism.
Brain Res. Bull. 15 (1985) 425-428
58. *Langhans W, Pantel K, Scharrer E.* Ketone kinetics and D-(-)-3-hydroxybutyrate-induced inhibition of feeding in rats.
Physiol. Behav. 34 (1985) 579-582
59. *Langhans W, Scharrer E.* Pathophysiologie der Inappetenz. 1. Inappetenz als Folge der Aktivierung gastrointestinaler und metabolischer "Feedback"-Signale.
J. Vet. Med. A33 (1986) 401-413
60. *Langhans W, Scharrer E.* Changes in food intake and meal patterns following injection of D-mannoheptulose.
Behav. Neural Biol. 38 (1983) 269-286
61. *Langhans W, Scharrer E.* Evidence for a vagally mediated satiety signal derived from hepatic fatty acid oxidation.
J. auton. Nerv. 18 (1987) 13-18
62. *Langhans W, Scharrer E.* Role of fatty acid oxidation in control of meal pattern.
Behav. Neural Biol. 47 (1987) 7-16
63. *Langhans W, Wiesenreiter F, Scharrer E.* Plasma metabolites and food intake reduction following heparinoid injection in rats.
Physiol. Behav. 30 (1983) 113-119
64. *Langhans W, Wiesenreiter F, Scharrer E.* Increases in plasma glycerol levels precede the hypophagia following subcutaneous glycerol injection in rats.
Physiol. Behav. 30 (1983) 421-424
65. *Langhans W, Wiesenreiter F, Scharrer E.* Different effects of subcutaneous D,L-3-hydroxybutyrate and acetoacetate injections on food intake in rats.
Physiol. Behav. 31 (1983) 483-486
66. *LeMagnen J.* Body energy balance and food intake: a neuroendocrine regulatory mechanism.
Physiol. Rev. 63 (1983) 314-386
67. *LeMagnen J, Devos M.* Metabolic correlates of the meal onset in the free food intake of rats.
Physiol. Behav. 5 (1970) 805-814
68. *LeMagnen J, Devos M.* Meal to meal energy balance in rats.
Physiol. Behav. 32 (1984) 39-44

69. *LeMagnen J, Devos M, Gaudillière JP, Louis-Sylvestre J, Tallon S.* Role of a lipostatic mechanism in regulation by feeding of energy balance in rats.
J. Comp. Physiol. Psychol. 84 (1973) 1-23
70. *LeMagnen J, Tallon S.* Enregistrement et analyse préliminaire de la périodicité alimentaire spontanée chez le rat blanc.
J. Physiol. (Paris) 55 (1963) 286-297
71. *LeMagnen J, Tallon S.* La périodicité spontanée de la prise d'aliments ad libitum du rat blanc.
J. Physiol. (Paris) 58 (1966) 323-349
72. *Levitsky DA.* Feeding patterns of rats in response to fasts and changes in environmental conditions.
Physiol. Behav. 5 (1970) 291-300
73. *Levitsky DA.* Feeding conditions and intermeal relationships.
Physiol. Behav. 12 (1974) 779-787
74. *Levitsky DA, Collier G.* Effects of diet and deprivation on meal eating behavior in rats.
Physiol. Behav. 3 (1968) 137-140
75. *Mäder F.* Die Bedeutung der Ketonkörperkonzentration in Blut, Milch und Urin in der Ketosedagnostik bei der Milchkuh.
Diss. med. vet. Zürich 1980
76. *Martin FH, Baile CA.* Feed intake of goats and sheep following acetate or propionate injections into rumen, ruminal pouches and abomasum as affected by local anesthetics.
J. Dairy Sci. 55 (1972) 606-613
77. *Mayer J.* Glucostatic theory of regulation of food intake and problem of obesity.
Bull. New Engl. M. Center 14 (1952) 43-49
78. *Mayer J.* Glucostatic mechanism of regulation of food intake.
New Engl. J. Med. 249 (1953) 13-16
79. *Montgomery GW, Flux DS, Carr JR.* Feeding patterns in pigs: the effects of amino acid deficiency.
Physiol. Behav. 20 (1978) 693-698
80. *Newson B, Ahlman H, Dahlström A, DasGupta TK, Nyhus LM.* Are there sensory neurons in the mucosa of the mammalian gut?
Acta Physiol. Scand. 105 (1979) 521-523
81. *Niijima A.* Glucose-sensitive afferent nerve fibers in the liver and their role in food intake and blood glucose regulation.
J. auton. Nerv. System 9 (1983) 207-220
82. *Nilsson-Ehle P.* Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism.
Ann. Rev. Biochem. 49 (1980) 667-695
83. *Novin D, Sanderson JO, VanderWeele DA.* The effect of isotonic glucose on eating as a function of feeding condition and infusion site.
Physiol. Behav. 13 (1974) 3-7

84. *Oomura Y.* Significance of glucose, insulin, and free fatty acid on the hypothalamic feeding and satiety neurons.
In: Novin D, Wyrwicka W, Bray G. (eds) *Hunger: basic mechanisms and clinical implications*. New York: Raven Press (1976) 145-157
85. *Paintal AS.* Vagal sensory receptors and their reflex effect.
Physiol. Rev. 53 (1973) 159-227
86. *Panksepp J.* Reanalysis of feeding patterns in the rat.
J. Comp. Physiol. Psychol. 82 (1973) 78-94
87. *Panksepp J, Pollack A, Krost K, Meeker R, Ritter M.* Feeding in response to repeated protamine zinc insulin injections.
Physiol. Behav. 14 (1975) 487-493
88. *Panksepp J, Ritter M.* Mathematical analysis of energy regulatory patterns of normal and diabetic rats.
J. Comp. Physiol. Psychol. 89 (1975) 1019-1028
89. *Parrot RF, Baldwin BA.* Effects of intracerebroventricular injections of 2-deoxy-D-glucose, D-glucose and Xylose on operant feeding in pigs.
Physiol. Behav. 21 (1978) 329-331
90. *Putnam PA, Davis RE.* Ration effects on drylot steers feeding patterns.
J. Animal Sci. 22 (1963) 473-443
91. *Putnam PA, Lehmann R, Davis RE.* Ration selection and feeding patterns of steers fed in drylot.
J. Animal Sci. 26 (1967) 647-650
92. *Putnam PA, Lehmann R, Lubner W.* Diurnal rates of feed intake by steers in drylot.
J. Animal Sci. 27 (1968) 1494-1496
93. *Racotta R, Russek M.* Food and water intake of rats after intraperitoneal and subcutaneous administration of glucose, glycerol and sodium lactate.
Physiol. Behav. 18 (1977) 267-273
94. *Ralston SL.* Control of feeding in horses.
J. Anim. Sci. 59 (1984) 1354-1361
95. *Ramirez I, Friedman MI.* Glycerol is not a physiologic signal in the control of food intake in rats.
Physiol. Behav. 29 (1982) 921-925
96. *Rashotte ME, Smith JC, Austin T, Pollitz C, Castonguay TW, Jonsson L.* Twentyfour-hour free-feeding patterns of dogs eating dry food.
Neurosci. Biobehav. Rev. 8 (1984) 205-210
97. *Richter CP.* Animal behavior and internal drives.
Q. Rev. Biol. 2 (1927) 307-343
98. *Robinson DS.* The function of the plasma triglycerides in fatty acid transport.
Comp. Biochem. 18 (1970) 51-116

99. *Robinson AM, Williamson DH.* Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol. Rev.* 60 (1980) 143-187
100. *Rosenberger G.* Krankheiten des Rindes. Paul Parey Verlag, Berlin (1970)
101. *Rowland N.* Glucoregulatory feeding in cats. *Physiol. Behav.* 26 (1981) 901-903
102. *Russek M.* An hypothesis on the participation of hepatic glucoreceptors in the control of food intake. *Nature* 197 (1963) 79-80
103. *Russek M.* Demonstration of the influence of an hepatic glucose-sensitive mechanism on food intake. *Physiol. Behav.* 5 (1970) 1207-1209
104. *Sanderson JD, VanderWeele DA.* Analysis of feeding patterns in normal and vagotomized rabbits. *Physiol. Behav.* 15 (1975) 357-384
105. *Scharrer E.* Der Sättigungsmechanismus. *Z. Ernährungswiss.* 23 (1984) 241-254
106. *Scharrer E, Baile CA, Mayer J.* Effect of amino acids and protein on food intake of hyperphagic and recovered aphagic rats. *Am. J. Physiol.* 218 (1970) 400-404
107. *Scharrer E, Langhans W.* Control of food intake by fatty acid oxidation. *Am. J. Physiol.* 250 (1986) R1003-R1006
108. *Scharrer E, Thomas DW, Mayer J.* Absence of effect of intraaortal glucose infusions upon spontaneous meals of rats. *Pflügers Arch.* 351 (1974) 315-322
109. *Scherrer W.* Zur Bedeutung von Metaboliten des Fettstoffwechsels für die Regulation der Futteraufnahme beim Wiederkäuer. *Diss. med. vet. Zürich* (1986)
110. *Schultz LH.* Milk fever and ketosis
In: Church DC. (ed) Digestive physiology and nutrition of ruminants. Corvalls (USA): Books (1979) 327-340
111. *Seoane JR, Warner RG, Seoane NA.* Heparin-induced lipolysis and feeding behavior in Sheep. *Physiol. Behav.* 9(3) (1972) 419-422
112. *Share I, Martyniuk E, Grossmann MI.* Effect of prolonged intragastric feeding on oral food intake in dogs. *Am. J. Physiol.* 169 (1952) 229-235
113. *Simkins KL, Suttie JW, Baumgardt BR.* Regulation of food intake in ruminants. 4. Effect of acetate, propionate, butyrate and glucose on voluntary intake in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 48 (1965) 1635-1642
114. *Smith GP, Epstein AN.* Increased feeding in response to decreased glucose utilization in the rat and monkey. *Am. J. Physiol.* 217 (1969) 1083-1087

115. *Vandermeersch-Doizé F, Paquay R.* Effects of continuous long-term intravenous infusion of long-chain fatty acids on feeding behavior and blood components of adult sheep.
Appetite 5 (1984) 137-146
116. *Wangness PJ, Chase LE, Peterson AD, Hartsock TG, Kellmel DJ, Baumgardt BR.* System for monitoring feeding behavior of sheep.
J. Anim. Sci. 42 (1976) 1544-1928
117. *Williamson DH, Mellanby J, Krebs HA.* Enzymic determination of D-(-)-beta-hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood.
Biochem J. 82 (1962) 90-96
118. *Williamson DH, Mellanby J.* D-(-)-3-Hydroxybutyrat.
In: Bergmeyer HV. (ed) *Methoden der enzymatischen Analyse.* Verlag Chemie, Weinheim, BRD, Band II. 3. Auflage (1974) 1883-1890
119. *Wolff R.* Etude de l'activité clarifiante d'un polyester du pentosane administré au lapin par voie intraveineuse.
Thérapie 17 (1962) 1133-1137
120. *Woo R, Daniels-Kush R, Horton ES.* Regulation of energy balance.
Ann. Rev. Nutr. 5 (1985) 411-433

DANKSAGUNG

Nach Beendigung dieser Arbeit danke ich folgenden Personen:

Herrn Prof. Dr. E. Scharrer für die Ueberlassung des Themas und für seine jederzeit gewährte freundliche Unterstützung,

Herrn Prof. Dr. M. Wanner für die Uebernahme des Korreferates,

Herrn PD Dr. E. Eggenberger für die Hilfe bei der Berechnung der Korrelationen,

Herrn Dr. W. Langhans, der mit seinen Anregungen sowie seiner Mithilfe bei der Durchführung der Experimente zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen hat,

Herrn Dr. M. Duss, Frau U. Kunz und Herrn T. Sydler für ihre Unterstützung bei den Versuchen,

Fräulein C. Groier und Fräulein A. Mechsner für ihre Mithilfe im Labor,

Frau S. Pletscher für die Reinzeichnung der graphischen Darstellungen,

Fräulein Regula Wüst für die Texterfassung.

LEBENS LAUF

Markus Senn

15.10.1958 geboren in Zürich

Vater: Hermann Senn, Architekt HTL

Mutter: Veronika Senn geb. Wanner, Damenschneiderin

Bürger von Unterkulm AG

1966-1972 Primarschule in Dietikon

1972-1974 Gymnasium Freudenberg in Zürich-Enge (Typ B)

1974-1978 Mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium

Rämibühl in Zürich

Abschluss mit Matura Typ C

1978-1983 Studium der Veterinärmedizin an der Universität
Zürich

Abschluss mit Staatsexamen

1984-1985 Assistent in einer Kleintierklinik

1985-1987 Assistent am Veterinärphysiologischen Institut der
Universität Zürich

